

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 avril 2023

Par Julie Poulat

Place des facteurs bloquants dans la décision d'arrêt d'une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au CHU de Limoges

Thèse dirigée par les Dr Elisabeth Bellet-Fraysse et Ahmed Boumediene

Examineurs :

Pr. François Vincent

Pr. Boris Melloni

Dr. Camille Coumes-Salomon

Dr. Elisabeth Bellet-Fraysse

Dr. Ahmed Boumediene

Dr. François Touraine

Dr. Hélène Géniaux

Président et Juge

Juge

Juge

Directrice

Directeur

Invité

Invité



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 avril 2023

Par Julie Poulat

**Place des facteurs bloquants dans la décision d'arrêt d'une
immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au CHU
de Limoges**

Thèse dirigée par Elisabeth Bellet-Fraysse et Ahmed Boumediene

Examineurs :

Pr. François Vincent
Pr. Boris Melloni
Dr. Camille Coumes-Salomon
Dr. Elisabeth Bellet-Fraysse
Dr. Ahmed Boumediene
Dr. François Touraine
Dr. Hélène Géniaux

Président et Juge
Juge
Juge
Directrice
Directeur
Invité
Invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence
ENDOCRINOLOGIE
(du 01-09-2021 au 31-08-2022)

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie
(Responsable du département de Médecine
Générale)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan
(du 01-09-2019 au 31-08-2022)

LAUCHET Nadège
(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa
(du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul
du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude
du 01.09.2018 au 31.08.2022

BESSEDE Jean-Pierre
du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel
du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure
du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude
du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis
du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques
du 01-09-2019 au 31-08-2022

TREVES Richard
du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole
du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel
du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice
du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COUMES-SALOMON Camille	ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIODTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

« Le plaisir dans le métier met la perfection dans le travail »

Aristote

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur François VINCENT, vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre implication dans mon parcours et pour votre intérêt concernant le développement de l'allergologie au sein de votre service. Soyez assuré de toute ma considération et de mon profond respect.

Au Professeur Boris MELLONI, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, et pour le temps que vous passez à nous transmettre vos connaissances en pneumologie. Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Au Docteur Elisabeth BELLET-FRAYSSÉ, je te remercie de m'avoir confié ce sujet passionnant et d'avoir accepté de le diriger. Je te remercie pour ta gentillesse, ton dévouement et pour ton implication dans ma formation. Travailler à tes côtés est un plaisir, et j'espère être à la hauteur de tes espérances à travers ce travail.

Au Docteur Ahmed BOUMEDIENE, je te remercie pour avoir accepté de diriger cette thèse, et pour m'avoir encadré durant ce travail de recherche. J'ai beaucoup appris au sein de ton unité et j'espère que cette thèse saura mettre en valeur cette passionnante spécialité qu'est l'immunologie.

Au Docteur Camille COUMES-SALOMON, co-interne puis chef de clinique en allergologie, je te remercie d'avoir accepté sans hésitation de juger ce travail, une première pour toi ! Je te remercie pour ta bonne humeur sans égale, et ta volonté de transmettre avec bienveillance ta passion pour l'allergologie. T'avoir comme membre du jury est une fierté.

Au Docteur François TOURAINE, je vous remercie pour votre accueil au sein de l'unité d'allergologie. Je vous remercie pour votre patience, votre enseignement, et pour m'avoir accompagnée tout au long de ma formation. Merci pour vos conseils pertinents. Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de votre investissement dans la prise en charge des patients allergiques aux venins d'hyménoptères.

Au Docteur Hélène GENIAUX, je te remercie pour avoir accepté de juger ce travail, même si la thématique ne relève pas spécialement de ton domaine. Je te remercie pour ta présence aux côtés de l'équipe d'allergologie, qui ne peut se passer de tes connaissances en pharmacovigilance et de ton raisonnement rigoureux. Merci pour ta gentillesse, que ce travail soit le témoignage de mon amitié à ton égard.

Aux équipes médicales du CHU de Limoges et du CH de Brive :

Au Docteur Jean Sainte-Laudy, ancien praticien hospitalier du laboratoire d'immunologie. Je vous remercie pour ce que vous avez apporté au domaine de l'immunologie allergologique. Vos travaux passionnants ont permis l'amélioration de la prise en charge des patients allergiques. J'aurai souhaité avoir la chance de travailler avec vous.

Au Professeur Marie-Odile Jauberteau-Marchan, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour m'avoir accueillie au sein de votre service d'immunologie. Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances en auto-immunité. Soyez assurée de toute ma considération et de l'estime que je vous porte.

Au Docteur Ioana Matei, merci de m'avoir enseigné les particularités de l'allergologie en dermatologie. Merci pour votre patience et votre gentillesse.

Au Docteur Céline Menetrey, merci de m'avoir enseigné le domaine vaste et passionnant de l'allergologie pédiatrique. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre confiance pour les consultations d'allergologie.

Au Docteur Florent Favard, merci de m'avoir fait découvrir avec patience les explorations fonctionnelles respiratoires.

Aux Docteurs Youssef Kort et Guillaume Vignaud, merci de m'avoir transmis vos connaissances en médecine interne et de m'avoir enseigné la nécessité d'un raisonnement précis. Je suis sortie de ce stage en étant plus autonome et plus rigoureuse dans ma pratique.

Au Docteur Adel Belazzoug, je te remercie pour m'avoir transmis ton savoir en rhumatologie, et m'avoir appris avec patience la réalisation des nombreux gestes qui faisaient reculer l'interne en allergologie que je suis. Merci à Marie et toi pour votre amitié.

Au Docteur Christine Bertin, je vous remercie pour votre encadrement dans votre cabinet. Merci de m'avoir fait découvrir les particularités de l'exercice en libéral, avec patience et bienveillance. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

À tout le personnel paramédical, à tous les membres du personnel hospitalier de Limoges ou de Brive que j'ai pu croiser sur ma route, merci d'avoir contribué à ma formation et de m'avoir permis de progresser.

Je remercie particulièrement,

L'équipe de l'HDJ du CHU de Limoges : Merci à Christelle, Josiane, Sylvie, Stéphanie, Géraldine, Nathalie, Leslie, Juliette, et Sophie, pour votre bonne humeur, votre soutien et pour tous les moments de partage durant mon internat.

L'équipe du laboratoire d'Immunologie : Merci à François, Amandine, Jeanne, Stéphane, Alex, Angélique, Alice, Benjamin et Isabelle, pour votre aide, vos conseils et votre bonne humeur.

À mes co-internes,

Merci à l'équipe de Pneumologie-Allergologie, Zaineb, Benoit, Valentin, Safi, Lina, Solène, Chahinaz, Alice, Timothy, Sara, pour tous les bons moments passés à vos côtés ;

Merci à l'équipe de Pédiatrie, Christelle, Camille, Myriam, Pauline, Marina, Léa et Domitille, pour m'avoir intégrée dans votre monde de bisounours et pour avoir rendu ce semestre à vos côtés si agréable ;

Merci aux internes que j'ai pu côtoyer durant mes stages à Brive, au CovidLand, ou au laboratoire d'Immunologie, toujours dans la bonne humeur : je pense en particulier à Camille Kaz, Pr Beck, Paul-Henri et Héloïse.

À Claudine, merci de comprendre ce que c'est que d'être une Stéphanoise expatriée à Limoges. Merci pour cette rencontre inattendue et inoubliable, merci pour ces soirées à Brive.

À Elsa, merci pour ton éternelle bonne humeur et ton zeste de folie. J'espère avoir la chance de travailler plus souvent avec toi à l'avenir.

À Léonore, merci de m'avoir guidée dans cette aventure qu'est l'allergologie, avant même que mon choix ne soit définitif. Merci pour tes conseils pertinents, et pour ces bons moments passés ensemble.

Merci aux copains de Limoges, qui ont su rendre mon internat inoubliable. Merci pour ces soirées dont je ne retiens que des bons moments.

À mes amis, à mes proches,

À Simon, merci d'être là depuis les DM de maths, pour partager ces descentes de ski effrénées et ces concerts magistraux de Frusciante.

À Éléonore, merci pour ton amitié sans faille depuis ce premier jour sur les bancs de la faculté de médecine de Saint-Étienne. Merci pour tous ces moments inoubliables qu'on a partagés.

À Floriane, merci Cupi de me supporter depuis le collège, merci pour ta bonne humeur et merci pour ces nombreuses séances de sport où toi seule savais me motiver.

À Nico, merci d'être le meilleur kiné du bassin Stéphanois, merci pour les massages à 2 euros, merci pour les reprises, jadis, de Yiruma.

À Sarah, mon modèle de courage et de détermination. Ton amitié m'est précieuse.

À Hugo et Isaure, sans qui mon externat n'aurait pas été le même. Merci pour votre amitié, pour les anniversaires surprises, et pour les futurs voyages qui nous attendent.

À Pauline, merci pour ton amitié, merci pour ton soutien, merci d'être ma préférence à moi.

À Julie, merci d'être la meilleure des belles-sœurs, et une amie précieuse. Merci pour ton soutien dans ces études stressantes, et pour ces belles virées Lyonnaises. (Sainté > Lyon)

À Geneviève et Henri, merci de m'avoir si rapidement adoptée dans votre famille. Merci pour vos conseils pertinents concernant les études, merci de m'avoir soutenue lors de mon choix de spécialité.

À ma famille,

À ma grand-mère, pour ta générosité et ton soutien inconditionnel. Je sais que tu aurais souhaité assister à ce jour important, et je ne manquerai pas de tout te raconter.

À mes grands-parents disparus, qui ont défini la personne que je suis, et qui j'en suis sûre auraient été fiers de moi.

À Charlotte, merci d'être la petite sœur idéale. Merci pour tous ces moments inoubliables et cette enfance heureuse. Merci pour ton talent de dessinatrice : si l'on avait su que tu dessinerais des mastocytes pour ma thèse ! Je te remercie également pour avoir corrigé tous mes travaux en langue de Shakespeare.

À mes parents, merci pour tout. Merci pour votre soutien et votre confiance indéfectible dans mes choix, depuis le début de ces études. Je vous remercie de m'avoir poussé à redoubler d'effort après l'échec de ma première année de médecine, et d'avoir cru en moi. Merci pour m'avoir permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions possibles. Merci pour tout l'amour dont vous faites preuve. Que cette thèse soit l'expression de ma plus profonde gratitude et affection.

À Arthur, tu sais déjà tout. Merci de me pousser à toujours donner le meilleur de moi-même et à me dépasser. Merci pour ton soutien quotidien, et pour ton enthousiasme à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Tes encouragements sont les piliers fondateurs de ce que je suis et ce que j'entreprends.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AHAI : anémie hémolytique auto-immune
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament
ASM : aggressive systemic mastocytosis
ATH : alpha-tryptasémie héréditaire
AUC : area under curve – aire sous la courbe
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCD : déterminants carbohydrates
CCL : chemokine ligand
CIM : classification internationale des maladies
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CPAM : caisse primaire d'assurance maladie
EAACI : european academy of allergy and clinical immunology
ECNM : european competence network on mastocytosis
FB : facteurs bloquants
GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HDJ : hôpital de jour
HTA : hypertension artérielle
IDR : intradermoréaction
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgA, IgE, IgG, IgM : immunoglobulines A/E/G/M
IgEs : immunoglobulines E spécifiques
IgG4s : immunoglobulines G de type 4 spécifiques
IL : interleukine
ISM : indolent systemic mastocytosis
ITA : immunothérapie allergénique
JHS : jubilant hollister stier
LB, LT : lymphocyte B, lymphocyte T
MCD peptid : mast cell degranulating peptid
MCL : mast cell leukemia
MCS : mast cell sarcoma
NK : natural killer
NORA : network of severe allergic reactions

ORL : oto-rhino-laryngé

PAI : projet d'accueil individualisé

PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

PLA1, PLA2 : phospholipase A1/A2

PNB, PNE, PNN : polynucléaire basophile, éosinophile, neutrophile

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RLR : réaction loco-régionale

SAMA : syndrome d'activation mastocytaire

SM-AHN : systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm

SSM : smoldering systemic mastocytosis

TAB : test d'activation des basophiles

TNF α : tumor necrosis factor alpha

VPP, VPN : valeur prédictive positive/négative

Table des matières

I. Introduction.....	28
I.1. Généralités sur les hyménoptères	29
I.1.1. Définitions	29
I.1.2. Famille des Apidae	30
I.1.3. Famille des Vespidae.....	31
I.1.4. Famille des Formicidae	34
I.1.5. Composition des venins d'hyménoptères	35
I.1.5.1. Composition du venin d'abeille	35
I.1.5.2. Composition du venin de guêpe	38
I.2. Allergie aux venins d'hyménoptères	41
I.2.1. Épidémiologie	41
I.2.2. Aspects professionnels et médico-légaux.....	42
I.2.3. Mécanismes immunologiques.....	43
I.2.3.1. Réaction de type I, ou hypersensibilité immédiate	43
I.2.3.2. Réaction de type II, ou hypersensibilité par cytotoxicité.....	45
I.2.3.3. Réaction de type III, ou hypersensibilité par complexes immuns.....	45
I.2.3.4. Réaction de type IV, ou hypersensibilité retardée	46
I.2.4. Manifestations cliniques de l'allergie aux venins	47
I.2.4.1. Réactions locales	47
I.2.4.2. Réactions loco-régionales	47
I.2.4.3. Réactions systémiques.....	47
I.2.4.4. Réactions atypiques	50
I.2.4.5. Réactions toxiques	51
I.2.5. Cas particuliers : les désordres mastocytaires	51
I.3. Bilan allergologique	54
I.3.1. Éléments cliniques	54
I.3.2. Intradermoréactions	54
I.3.3. Dosage des IgE spécifiques (IgEs).....	56
I.3.4. Test d'inhibition des IgE spécifiques.....	58
I.3.5. Test d'activation des basophiles	58
I.3.6. Tryptasémie	60
I.3.7. Histaminémie	61
I.3.8. Test de provocation	61
I.4. Traitements.....	62
I.4.1. Mesures prophylactiques et prévention primaire	62
I.4.2. Traitement de la crise	63
I.4.3. Traitement de fond : immunothérapie allergénique	64
I.4.3.1. Mécanismes immunologiques	64
I.4.3.2. Indications	66
I.4.3.3. Extraits de venins	67
I.4.3.4. Protocole	68
I.4.3.5. Effets secondaires	69
I.4.3.6. Arrêt de l'immunothérapie allergénique.....	69
I.4.3.7. Cas particuliers des désordres mastocytaires.....	70
I.5. Population pédiatrique	70

I.6. Pratique au C.H.U. de Limoges	71
I.6.1. Bilan allergologique.....	71
I.6.2. Mise en place de l'immunothérapie	72
- Venin de vespidé.....	72
- Venin d'apidé.....	72
- Double désensibilisation.....	73
I.6.3. Arrêt de l'immunothérapie : dosage des facteurs bloquants	73
II. Matériel et méthodes.....	75
II.1. Description de l'étude	75
II.2. Critères d'éligibilité.....	75
II.3. Données recueillies	75
II.4. Méthodes	76
II.5. Objectifs.....	77
II.5.1. Objectif principal	77
II.5.2. Objectifs secondaires.....	77
II.6. Statistiques	77
III. Résultats	79
III.1. Résultats descriptifs de l'étude	79
III.1.1. Caractéristiques de la population étudiée	80
III.1.2. Exposition à risque.....	81
III.1.3. Réaction initiale.....	82
III.1.4. Bilan allergologique initial	83
III.1.4.1. Intradermoréactions.....	83
III.1.4.2. IgE spécifiques	84
III.1.4.3. Test d'activation des basophiles.....	85
III.1.5. IgG4 spécifiques	86
III.1.6. Tryptasémie	86
III.1.7. Durée et tolérance de l'immunothérapie allergénique	87
III.2. Patients ayant bénéficié de l'immunothérapie allergénique au venin de guêpe	
Vespula.....	87
III.2.1. Caractéristiques	87
III.2.2. Évolution du bilan allergologique	88
III.2.3. Suivi à distance	92
III.3. Patients ayant bénéficié de l'immunothérapie allergénique au venin d'abeille.....	93
III.3.1. Caractéristiques	93
III.3.2. Évolution du bilan allergologique	94
III.3.3. Étude de la posologie de l'ITA au venin d'abeille	97
III.3.4. Suivi à distance	98
III.4. Patients désensibilisés au venin de guêpe Poliste	98
III.4.1. Suivi à distance	100
III.5. Patients ayant bénéficié d'une double ITA aux venins de guêpe Vespula et d'abeille	
.....	100
III.6. Patients ayant bénéficié d'une double ITA aux venins de guêpes Vespula et Poliste	
.....	102
III.7. Intérêt des facteurs bloquants à l'arrêt d'une immunothérapie au venin d'hyménoptère	
.....	103
III.8. Suivi à distance de l'ITA	106

IV. Discussion.....	108
Conclusion.....	113
Références bibliographiques.....	114
Annexes	121
Serment d’Hippocrate.....	136

Table des illustrations

Figure 1 - Classification des familles et sous-familles d'hyménoptères Source : J.L. Brunet et al. 2022.....	29
Figure 2 - <i>Apis mellifera</i> , <i>Xylocopa violacea</i> , <i>Bombus terrestris</i>	31
Figure 3 - <i>Vespula germanica</i> , <i>Vespula vulgaris</i>	32
Figure 4 - <i>Polistes dominula</i>	32
Figure 5 - <i>Vespa crabo</i> , <i>Vespa velutina nigrithorax</i>	33
Figure 6 - <i>Solenopsis invicta</i> et <i>Formica rufa</i>	34
Figure 7 - Mortalité par anaphylaxie. Source : Turner JACI 2015.....	41
Figure 8 - Tableau 44 du régime agricole Source : INRS	42
Figure 9 - Mécanismes de l'hypersensibilité de type I.....	44
Figure 10 - Dosage des IgEs Source : C. Lambert. 2022.	56
Figure 11 - Recombinants allergéniques disponibles en France Source : Catalogue Thermofisher	57
Figure 12 - Test d'inhibition Source : C. Lambert. 2022.....	58
Figure 13 - Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux Source : Université de Reims	59
Figure 14 - Stylos auto-injecteurs d'adrénaline disponibles en France.....	62
Figure 15 - Mécanismes proposés pour induire une tolérance lors de l'ITA. La protection à court terme semble être établie par la production d'IgG bloquants et la désensibilisation des mastocytes et basophiles. La protection à long terme est atteinte grâce à la diminution de réponse des basophiles, le passage d'un mécanisme immunitaire Th2 à Th1, et la génération de lymphocytes B et T régulateurs. Source : Demsar Luzar et al. Cells 2021	66
Figure 16 - Algorithme décisionnel en cas de double sensibilisation Vespula-Poliste, adapté de Bilò Source : Roussel et al. 2022.	68
Figure 17 - Diagramme de flux.....	79
Figure 18 - Répartition des différentes ITA	80
Figure 19 - Répartition des expositions à risque en fonction du venin.....	82
Figure 20 - Répartition de la sévérité clinique en fonction du type d'ITA	83
Figure 21 – Positivité des intradermoréactions lors du bilan initial selon le type d'hyménoptère.....	84
Figure 22 - Taux des IgEs (kU/L) initiales selon le type d'hyménoptère	85
Figure 23 - Test d'activation des basophiles initial selon le type d'hyménoptère.....	85
Figure 24 - Trypsasémie basale ($\mu\text{g/L}$) en fonction de l'hyménoptère	86
Figure 25 –IgE spécifiques (kU/L) avant/après ITA au venin de guêpe <i>Vespula</i>	88
Figure 26 - IDR avant/après ITA au venin de guêpe <i>Vespula</i>	88

Figure 27 - Facteurs bloquants (%) à l'arrêt de l'ITA au venin de guêpe <i>Vespula</i>	89
Figure 28 - Taux de facteurs bloquants (%) en fonction de la réaction clinique en cas de nouvelle piqûre (selon Ring et Messmer).....	90
Figure 29 - Régression logistique entre le taux de facteurs bloquants (%) et la réaction clinique en cas de nouvelle piqûre après ITA au venin de guêpe <i>Vespula</i>	90
Figure 30 - Courbe ROC : facteurs bloquants (%).....	91
Figure 31 – IgEs (kU/L) avant/après ITA au venin d'abeille	94
Figure 32 – IDR avant/après ITA au venin d'abeille.....	94
Figure 33 – Valeur des facteurs bloquants (%) à l'arrêt de l'ITA au venin d'abeille.....	95
Figure 34 – Courbes ROC : facteurs bloquants (%) dans le cadre de l'ITA au venin d'abeille	96
Figure 35 – Taux des facteurs bloquants à l'arrêt de l'ITA abeille en fonction de la posologie (µg).....	97
Figure 36 – IgEs avant/après ITA au venin de guêpe <i>Poliste</i>	99
Figure 37 - Courbe de Kaplan-Meier.....	103
Figure 38 - Répartition du taux de FB en fonction du venin.....	103
Figure 39 – Probabilité de rechuter après une ITA en fonction du taux de facteurs bloquants (%).....	104
Figure 40 - Courbe ROC facteurs bloquants (%).....	104
Figure 41 – Corrélation entre taux de facteurs bloquants (%) et IgG4s (mgA/L).....	105
Figure 42 – Évolution des facteurs bloquants après l'arrêt de l'ITA.....	107
Figure 43 – Évolution des IgG4s durant l'ITA puis à l'arrêt de celle-ci.....	107

Table des tableaux

Tableau 1 - Allergènes du venin d'abeille Source : Beaudouin et <i>al.</i> 2022	38
Tableau 2 - Allergènes des venins de vespides ; Source : Beaudouin et <i>al.</i> 2022	40
Tableau 3 - Classification modifiée des hypersensibilités selon Gell et Coombs	46
Tableau 4 - Grades de l'anaphylaxie selon Müller	49
Tableau 5 - Grades de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer.....	49
Tableau 6 - Classification OMS 2016 des mastocytoses	52
Tableau 7 - Score REMA d'après Alvarez-Twose et <i>al.</i>	53
Tableau 8 - Tableau de contingence.....	78
Tableau 9 – Description des variables de l'échantillon (n = effectif)	81
Tableau 10 - Répartition des signes cliniques	82
Tableau 11 - Répartition des intradermoréactions initiales en fonction de l'hyménoptère	84
Tableau 12 - Caractéristiques des patients suivis à 1 an de leur ITA au venin de guêpe Poliste.....	100
Tableau 13 - Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une double ITA <i>Vespula/Apis</i>	101
Tableau 14 – Bilan allergologique d'une patiente ayant bénéficié d'une double ITA <i>Vespula/Poliste</i>	102
Tableau 15 - Bilan allergologique d'un patient ayant bénéficié d'une double ITA <i>Vespula/Poliste</i>	102
Tableau 16 - Évaluation de facteurs prédictifs d'une réaction anaphylactique	106

I. Introduction

L'histoire de l'allergie aux venins d'hyménoptères débute à l'Antiquité, vers 3100 avant JC, lorsque le Pharaon Ménéès décède soudainement. Les hiéroglyphes rapportent qu'il aurait été tué par un « Kheb », ce qui pourrait signifier « hippopotame » ou « frelon ». Les allergologues ont un faible pour cette dernière version !

Le terme d'anaphylaxie n'apparaît qu'en 1911, grâce aux travaux de Richet et Portier. Depuis, l'allergie aux venins d'hyménoptères a été maintes fois étudiée, avec une progression constante des connaissances.

Cette allergie peut se traduire par des manifestations cliniques variées, plus ou moins sévères, expliquées en partie par la composition des venins. L'étude de ces derniers est primordiale pour établir un diagnostic précis de la sensibilisation. Ce diagnostic repose également sur une anamnèse précise et un bilan allergologique rigoureux, prenant en compte la réactivité cutanée et biologique.

Après le traitement de l'épisode allergique et un diagnostic avéré, le traitement des réactions allergiques sévères fait appel à l'immunothérapie allergénique, avec un protocole adapté au venin de l'insecte responsable.

Ce travail s'inscrit dans la recherche de marqueurs d'efficacité de l'immunothérapie allergénique, en étudiant l'intérêt du dosage des facteurs bloquants au terme de celle-ci afin de prévenir le risque de rechute des patients en cas de nouvelle piqûre. Cette démarche vise l'amélioration de la prise en charge des patients et de leur qualité de vie.

I.1. Généralités sur les hyménoptères

I.1.1. Définitions

L'espèce humaine cohabite avec des milliers d'arthropodes. Parmi-eux nous retrouvons l'importante classe des insectes, qui est fréquemment en interaction avec les humains.

Ces interactions peuvent être positives, notamment lors de la pollinisation ou de la production de commodités telles que la soie ou le miel. En revanche, elles peuvent avoir des effets néfastes, tant sur le plan environnemental (insectes ravageurs en agriculture), que sur le plan sanitaire, les insectes pouvant être vecteurs d'agents pathogènes.

La biodiversité animale, définie par le nombre d'espèce, est représentée à 85% par la classe des insectes, qui comporte 1,3 millions d'espèces décrites (1). Chaque année, des milliers de nouvelles espèces sont inventoriés.

Les insectes sont caractérisés par un corps séparé en 3 parties : La tête, le thorax et l'abdomen. Ils ont 3 paires de pattes, contrairement aux arachnides, qui en possèdent 4.

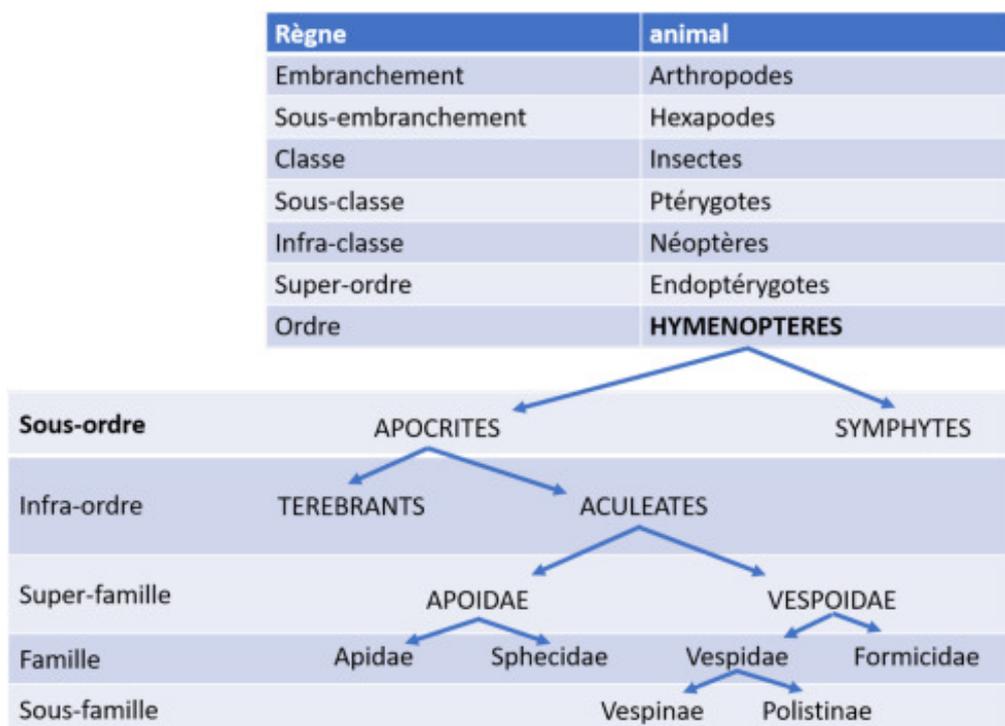


Figure 1 - Classification des familles et sous-familles d'hyménoptères

Source : J.L. Brunet et *al.* 2022

L'ordre des hyménoptères représente environ 10 000 espèces en Europe, et 120 000 dans le monde (2). Leur taille va de quelques millimètres à plus de 5 centimètres de long. Leur comportement et leur aspect diffèrent énormément, tantôt solitaire ou social, pollinisateur ou parasite...

Au sein de l'ordre des hyménoptères, nous nous attarderons sur le sous-ordre des apocrites, parmi lesquels nous différencierons les Apoidae des Vespoidae.

I.1.2. Famille des Apidae

Parmi la super-famille des Apoidae, les Apidés représentent la famille des pollinisateurs, tels que le bourdon (*Bombus terrestris*, *Bombus pascuorum*...) ou l'abeille (*Apis mellifera*, *Osmia bicornis*...). De nombreuses espèces ont disparu ou sont en voie de disparition.

La plupart des Apidés sont solitaires mais de nombreuses espèces vivent en société. Certaines d'entre elles, telle qu'*Apis mellifera*, sont à l'état domestique.

- *Apis mellifera*

Cette abeille, originaire d'Asie du Sud, s'est établie dans tous les continents, excepté l'Antarctique. Elle est le pollinisateur le plus important pour l'agriculture.

Apis mellifera comporte 28 sous-espèces, toutes fécondables entre-elles.

Une ruche comprend 40 000 à 80 000 abeilles, et diminue de 10 fois son nombre en hiver. La colonie est composée d'une reine, mesurant 15 à 20 millimètres de long, pouvant vivre jusqu'à 7 ans, et d'ouvrières, plus petites, ayant une durée de vie de quelques semaines. Les abeilles apparaissent au début du printemps, lorsque la température excède 15°C.

Le corps poilu des femelles a pour principale fonction le recueil du pollen. Ceci est possible grâce aux « paniers » à pollen, formés de longs poils situés sur leurs pattes arrières. Les ouvrières ont également un ovipositeur (appendice abdominal) modifié, un dard avec lequel elles défendent la ruche. Elles ne peuvent le retirer après la piqûre, et meurent à l'issue de celle-ci.

- *Xylocopa violacea*

L'abeille charpentière, l'une des plus grandes espèces d'abeille, vole du printemps à l'automne. Les adultes peuvent atteindre une envergure de 50 millimètres. Sa grande taille, sa couleur sombre et son vol sonore peuvent entraîner une confusion entre cette abeille et un bourdon. Elle fait son nid dans les arbres morts, d'où son nom, et ne pique que très rarement.

- *Bombus*

Les bourdons sont de grosses abeilles, dont les nids sont souterrains. Ils sont utilisés par l'Homme pour la pollinisation horticole dirigée. De même que les autres pollinisateurs, ils semblent affectés par la rapide dégradation de leur environnement depuis quelques décennies. Leur disparition entraînerait la raréfaction de certaines d'espèces de fleurs. Les bourdons ne sont pas agressifs, et ne piquent qu'en cas de provocation.



Figure 2 - *Apis mellifera*, *Xylocopa violacea*, *Bombus terrestris*

I.1.3. Famille des Vespidae

Les Vespidés sont caractérisés par leur mode de vie social. Ils se divisent en 2 sous-familles : les Vespinae et les Polistinae.

Les guêpes chassent différents insectes pour nourrir leurs larves, et jouent un grand rôle dans la régulation naturelle des insectes. Cependant, elles ne sont pas utilisées dans la protection des cultures contre certaines espèces nuisibles. On leur préfère des espèces moins agressives : en effet, leur attrait pour le sucre et la nourriture humaine augmente considérablement leur proximité avec l'homme et par conséquent le risque de piqûre.

Les guêpes peuvent retirer leur dard après la piqûre, et ainsi piquer plusieurs fois. C'est certainement cette raison qui les rend moins réticentes à piquer que l'abeille.

- *Vespula germanica*

Cette guêpe, de la sous-famille des Vespinae, est présente dans la plupart des pays de l'hémisphère nord. Elle mesure environ 13 millimètres de long, et est reconnaissable à ses bandes noires et jaunes ainsi qu'à ses 3 tâches noires caractéristiques sur la face. Elle possède des tempes entièrement jaunes, contrairement à la guêpe commune (*Vespula vulgaris*). On retrouve leur nid dans le sol, dans le haut des arbres et parfois dans les toitures de bâtiments (3).

- *Vespula vulgaris*

La guêpe commune, originaire d'Eurasie, est très proche de la guêpe germanique. Elle est reconnaissable à la bande noire qu'elle a sur la face, en forme de flèche orientée vers le bas.

Le nid est installé sur une structure capable de le supporter : charpente, tronc d'arbre mort, et parfois sous terre.



Figure 3 - *Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*

- *Polistes dominula*

Les guêpes polistes, de la sous famille des Polistinae, ont une silhouette caractéristique. Plus élancées que leur cousine *Vespula*, leur taille peut atteindre 15 millimètres (2). Autre particularité : leurs antennes de couleur jaune. Elles sont facilement reconnaissables en vol, car elles laissent pendre leurs pattes arrière. Il en existe une dizaine d'espèces : *associus*, *bimaculatus*, *gallicus*, *nimpha*... (4)

La guêpe *Polistes dominula* est originaire d'Europe méridionale et d'Afrique du Nord. En France, nous la retrouvons principalement dans le Midi, bien que son territoire s'étende progressivement vers le Nord. Les nids sont aériens, et généralement de support artificiel, tel que les toitures des habitations.

Elle est peu agressive de manière générale, et n'attaque qu'en cas de menace.



Figure 4 - *Polistes dominula*

- *Vespa crabo*

Le frelon européen ressemble à une guêpe commune, mais possède une taille deux fois plus importante. Les ouvrières peuvent mesurer jusqu'à 28 millimètres, et la reine 35 millimètres. L'abdomen et les antennes sont teintés de roux.

Originaire de l'Europe et du nord de l'Asie, il aime les régions boisées. Grand prédateur d'insecte, il est utilisé en apiculture pour protéger les colonies d'abeilles des insectes se nourrissant de la cire des ruches.

Il est généralement pacifiste, tant que l'on n'approche pas trop près de son nid. La piqûre est très douloureuse, en partie à cause de la longueur du dard du frelon, mais aussi de la composition de son venin.

- *Vespa velutina nigrithorax*

Le frelon asiatique, originaire d'Asie, a été signalé pour la première fois en France en 2004 dans le Lot et Garonne (4,5). Il provient probablement de conteneurs de poteries chinoises. Depuis, son territoire s'étend progressivement dans le reste de l'Europe. Le frelon asiatique n'a pas de prédateurs connus.

Sa taille est similaire au frelon européen, cependant ses pattes sont jaunes, les ailes et le reste du corps sont de couleur sombre à l'exception de l'abdomen qui est cerné d'un anneau jaune-orangé.

Le nid est aérien, sur un support naturel ou artificiel, et abrite environ 2000 frelons.

Il se nourrit de fruits et de nectar mais également d'insectes, plus particulièrement d'abeilles. Il a été inscrit en 2015, au bénéfice des apiculteurs et de la biodiversité, sur la liste des espèces exotiques et envahissantes. Il est ainsi considéré comme nuisible de première catégorie (6).

La piqûre du frelon asiatique ne semble pas constituer un sur-risque de gravité par rapport aux piqûres d'autres espèces d'hyménoptères (7). Il ne montre pas d'agressivité particulière pour l'homme.



Figure 5 - *Vespa crabo*, *Vespa velutina nigrithorax*

I.1.4. Famille des Formicidae

Avec plus de 9000 espèces dans le monde et des millions d'individus par colonies, les fourmis représentent une part importante de l'ordre des hyménoptères. Elles font partie de la super-famille des Vespoidea, tout comme les guêpes et les frelons.

L'organisation de la colonie comprend une reine pondreuse et des ouvrières qui s'occupent d'aller chercher de la nourriture. Elles se nourrissent de plantes, mais peuvent également avoir un régime carné ou omnivore.

Afin de se défendre ou de tuer leur proie, elles utilisent une glande à venin, qui a des propriétés paralysantes ou nécrosantes (4).

Certaines espèces peuvent engendrer des réactions inflammatoires importantes, telles que la *Solenopsis invicta*, aussi appelée fourmi de feu pour sa piqûre ardente et réputée pour avoir un des venins les plus irritants au monde. La « fire ant » est originaire d'Amérique du Sud et se développe massivement en Amérique centrale, aux Etats-Unis et en Australie. Elle est extrêmement difficile à éradiquer et cause un problème majeur de santé publique. Mortelle pour les petits animaux, la piqûre de la fourmi de feu n'est pas létale pour l'Homme, mais certaines données de la littérature rapportent des décès par choc anaphylactique (8,9). Dans les pays où vivent ces fourmis, des immunothérapies allergéniques à son venin sont d'ailleurs réalisées (10).

En France, l'espèce principale de fourmis est *Formica rufa*, la fourmi rousse d'Europe. Celle-ci ne pique pas. Pour l'instant, on ne rapporte aucun cas de fourmi de feu en France métropolitaine, mais quelques spécimens ont été recensés en Guadeloupe (11).



Figure 6 - *Solenopsis invicta* et *Formica rufa*

Le changement climatique associé aux modifications des écosystèmes (naturels ou artificiels) entraîne l'évolution des insectes et de leur environnement. Les espèces modifient ainsi leurs aires de répartition, ce qui a pour conséquence l'augmentation de leur proximité avec l'Homme. Il est important de suivre les déplacements de ces insectes, car ils sont tout d'abord de véritables indicateurs écologiques dans notre contexte de réchauffement climatique, mais leur répartition entraîne également des conséquences médicales évidentes.

I.1.5. Composition des venins d'hyménoptères

Les différentes manifestations cliniques après piqûre d'hyménoptère sont dues aux propriétés des substances contenues dans leur venin. Celles-ci peuvent être histaminolibératrices, hémolytiques, cytolytiques voire neurotoxiques. La piqûre peut ainsi induire de nombreuses réactions plus ou moins sévères, notamment allergiques (4).

Les venins des hyménoptères sont étudiés depuis une trentaine d'années (12). À ce jour, 76 composants des venins d'hyménoptères ont été listés comme potentiels allergènes (13).

La composition du venin d'abeille demeure la mieux connue, en revanche des zones d'ombres persistent pour les venins de la famille des Vespidae.

I.1.5.1. Composition du venin d'abeille

La quantité de venin, sa qualité et son volume dépendent de l'espèce et de l'âge de l'insecte. On estime que lors d'une piqûre, une abeille déverse environ 150µg de venin en un délai de 20 secondes. La dose létale est en moyenne de 3mg/kg de venin. Pour exemple, un sujet pesant 65kg a un risque de 50% de mourir après 1000 à 1500 piqûres d'abeilles. Des décès ont tout de même été rapportés avec un nombre plus faible de 250 piqûres (14,15).

On distingue 3 types de substances dans le venin :

- Les enzymes, aux propriétés allergisantes mais aussi cytotoxiques (glucidase, lipase...);
- Les polypeptides et protéines non enzymatiques, dont certains peuvent être des allergènes (phospholipase A2);
- Les amines biogènes, aux propriétés toxiques (histamine, sérotonine, dopamine...).

Il existe plusieurs manières de récolter le venin à des fins scientifiques, telles que l'électrostimulation ou la décortication. La reproductibilité de l'étude des venins n'est donc pas optimale, les taux d'enzymes étant variables en fonction des méthodes. De plus, les lots de venins sont tous différents, notamment en raison de l'âge ou du rang social de l'insecte.

Dans le venin, on met en évidence des allergènes majeurs et mineurs. Un allergène est dit « majeur » lorsqu'il est reconnu par les IgE de plus de 50% de la population sensibilisée à cette substance. Dans le cadre de l'allergie aux venins d'hyménoptères, il est ainsi intéressant de connaître et de doser ces allergènes.

Trois allergènes majeurs sont mis en évidence chez l'abeille : la phospholipase A2 (PLA2), la hyaluronidase et l'icarapine. Ces allergènes sont codifiés dans la nomenclature internationale respectivement Api m 1, Api m 2 et Api m 10.

- Phospholipase A2 (Api m 1)

La PLA2 représente 10 à 15% du venin d'abeille (16). Associée à la mellitinine (Api m 4), que nous détaillerons plus loin, elle devient un facteur hémolytique occasionnant des lésions cellulaires, sans corrélation avec son allergénicité (12,15).

Elle possède des propriétés communes aux autres phospholipases, notamment son action inflammatoire, que l'on retrouve chez l'homme : cette hydrolase intervient dans le métabolisme de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires, et entraîne la libération de cytokines inflammatoires ainsi que d'histamine, augmentant ainsi la perméabilité tissulaire et vasculaire. Ces propriétés permettent une meilleure diffusion du venin et peuvent entraîner l'apparition de signes généraux tels que l'hypotension artérielle.

La PLA2 est présente dans d'autres venins comme les venins de serpents ou de vespides. Il n'y a pas de réactivité croisée entre ces différentes phospholipases. (17)

Cet allergène majeur est reconnu par 57 à 97% des patients allergiques au venin d'abeille (18), avec une activité allergénique 10 fois supérieure au venin total. Ce pourcentage variable est expliqué par les différences d'origine des venins et de recrutement des patients.

La PLA2 est un allergène riche en déterminants carbohydrates (CCD). Ces derniers ont également été mis en évidence sur d'autres allergènes, tels que le venin de guêpe *Vespula*, certains pollens ou aliments, mais aussi sur le latex. Les CCD peuvent ainsi induire des réactions croisées avec ces allergènes-là, lors de tests *in vitro*. La forme recombinante de la PLA2 actuellement disponible pour les tests allergologiques ne contient pas de CCD, et possède donc une meilleure spécificité.

- Hyaluronidase (Api m 2)

La hyaluronidase représente 1% du poids du venin. Son action augmente la perméabilité du tissu conjonctif, et permet ainsi la diffusion du venin. Elle potentialise également l'effet de ses autres constituants. Cet allergène majeur a une présence inconstante dans les lots de venins utilisés lors des immunothérapies allergéniques (ITA).

Les réactions croisées sont possibles avec les venins de vespides, du fait d'une homologie de séquence d'environ 50% (19).

- Icarapine (Api m 10)

L'icarapine est un allergène instable, de fonction inconnue. Il a été découvert récemment comme allergène majeur et est utile dans la recherche de diagnostics différentiels à l'allergie au venin d'abeille.

On retrouve des protéines *icarapin-like* chez d'autres hyménoptères comme les bourdons, mais aussi chez les moustiques, les fourmis... Un homologue d'Api m 10 a été mis en évidence dans le venin de la guêpe Poliste.

- Mellitine (Api m 4)

La mellitine est un allergène mineur, reconnu par environ 30% des patients sensibilisés à l'abeille. Elle peut entraîner une histaminolibération non spécifique, via l'activation des mastocytes et des basophiles. Elle serait en cause dans les effets secondaires de l'ITA, plus fréquents avec le venin d'abeille que le venin de guêpe.

De plus, elle possède une activité pro-inflammatoire, mais aussi cytotoxique et hémolytique lorsqu'elle est associée à la PLA2, qu'elle potentialise. C'est la mellitine qui confère la douleur, du fait de son action sur les récepteurs nociceptifs.

- Vitellogeline (Api m 12)

Cet allergène mineur joue un rôle de longévité chez les abeilles ouvrières. Il existe également dans le venin de guêpe *Vespula* (*Ves v 6*) et possède la même fonction et la même allergénicité. La vitellogeline peut ainsi induire des réactions croisées potentielles, à évoquer en cas de réactivité croisée lors du bilan allergologique entre l'abeille et la guêpe *Vespula*.

- Amines biogènes, polypeptides et protéines non allergéniques

De très nombreuses substances dépourvues de rôle immunogène sont répertoriées dans le venin d'abeille. Elles contribuent à l'action toxique du venin grâce à leurs actions pharmacologiques puissantes. De plus, leurs propriétés inflammatoires permettent la diffusion des allergènes.

Parmi-elles, il a été mis en évidence la responsabilité des amines biogènes (telles que l'histamine, la noradrénaline ou la dopamine) dans les phénomènes vasomoteurs.

Certains peptides entraînent la dégranulation des mastocytes et sont des histamino-libérateurs plus puissants que la mellitine, tels que le peptide MCD (Mast Cell Degranulating peptid). On peut souligner également l'effet de l'apamine, peptide spécifique du venin des apidés, qui possède de puissantes propriétés neurotoxiques périphériques et centrales (15).

Enfin, certaines enzymes comme les lipases, les glucidases, ou d'autres substances tel que l'acide chlorhydrique entraînent des effets cytotoxiques. On les retrouve également dans les venins de serpents.

Tableau 1 - Allergènes du venin d'abeille
Source : Beaudouin et al. 2022

Allergène	Nom/Fonction	Poids moléculaire (kDa)	Majeur/Mineur	Cloné séquencé	Utilisation diagnostique
Api m 1	Phospholipase A 2	16	Majeur	Oui	Oui
Api m 2	Hyaluronidase	43	Majeur	Oui	Oui
Api m 3	Phosphatase acide	49	Majeur ?	Oui	Oui
Api m 4	Mellitine	2,9	Mineur	Oui	Non
Api m 5	Dipeptidylpeptidase	102	Mineur	Oui	Oui
Api m 6	Inhibiteur de protéases	7,9	Mineur	Oui	
Api m 7	CUB sérine protéase	39	Majeur ?	+/-	
Api m 8	Carboxylestérase	70	Mineur	Oui	
Api m 9	Carboxypeptidase	60	Mineur	Oui	
Api m 10	Icarapine	24,8	Majeur	Oui	Oui
Api m 11	MRJP 8 et 9	50-65	Mineur		
Api m 12	Vitellogénine	200	Mineur		

I.1.5.2. Composition du venin de guêpe

Les volumes de venin sont 10 fois plus faibles chez la guêpe que chez l'abeille, avec en moyenne 15µg de venin libéré lors d'une piqûre. Le frelon *Vespa crabro* quant à lui déverse une quantité de 300µg de venin à chaque piqûre, le double de l'abeille. L'insecte peut réguler lui-même la quantité de venin injectée (15).

Les allergènes majeurs des vespides sont la phospholipase A1 (PLA1) et l'antigène 5, codés respectivement *Ves v 1/Pol d 1* et *Ves v 5/Pol d 5*.

Nous noterons toutefois une particularité inhérente au venin de guêpe Poliste : celui-ci ne possède pas de groupe CCD et n'est donc pas glycosylé (20). De plus, la PLA1 est un allergène majeur chez les Polistes américaines, contrairement aux Polistes européennes pour lesquelles il est un allergène mineur (21).

Malgré cette particularité, il est toutefois difficile de faire un diagnostic différentiel entre une sensibilisation au venin de guêpe *Vespula* et au venin de guêpe Poliste, du fait des grandes homologues structurales entre ces 2 espèces. Par ailleurs, le venin de la guêpe Poliste n'a pas bénéficié d'autant d'études que sa cousine *Vespula*.

- Phospholipase A1 (Ves v 1 / Pol d 1)

La PLA1 diffère de la PLA2 des apidés, on n'observe donc pas de réactivité croisée entre ces allergènes. En outre, des réactions croisées sont fréquentes avec la PLA1 des différentes espèces de guêpe *Vespula* et moindres avec celles des guêpes *Polistes*.

La PLA1 représente 8 à 14% du poids total du venin. Le dosage de ses IgEs est disponible.

- Antigène 5 (Ves v 5 / Pol d 5)

Cet allergène majeur est retrouvé chez les guêpes *Vespula* et *Poliste* mais aussi chez le frelon *Vespa*. Du fait de son homologie structurale, on observe des réactions croisées entre les différentes espèces. La sensibilisation à l'antigène 5 serait responsable des réactions allergiques induites par la piqûre du frelon asiatique (*Vespa velutina*) (22,23). Il est absent chez les apidés.

Sa fonction est cependant méconnue, les principales hypothèses sont qu'il posséderait un effet neurotoxique ou immunomodulateur (24).

L'antigène 5 ne possède pas de déterminants carbohydrates (CCD), la spécificité des tests *in vitro* avec le dosage du recombinant rVes v 5 (ou rPol d 5) est ainsi préservée.

- Hyaluronidase (Ves v 2)

De façon similaire à la hyaluronidase des apidés, l'allergène mineur Ves v 2 permet l'augmentation de perméabilité vasculaire et donc la meilleure diffusion du venin. Des réactions croisées sont d'ailleurs observées entre *Api m 2* et *Ves v 2* du fait tout d'abord de cette homologie de séquence, mais aussi de la présence de CCD. (15)

Il n'existe pas encore de recombinant permettant le titrage des IgEs de la hyaluronidase.

- Dipeptidylpeptidase IV (Ves v 3)

Cet allergène mineur n'est pas commercialisé pour le dosage de sa forme recombinante. Il peut présenter des réactions croisées avec la dipeptidylpeptidase de l'abeille (*Api m 5*).

- Vitellogénine (Ves v 6)

Également mis en évidence dans le venin d'abeille avec lequel il possède des homologies structurales et fonctionnelles, cet allergène mineur a été isolé chez la guêpe *Vespula vulgaris*.

- Autres substances

De façon similaire au venin des apidés, le venin des vespides contient des amines biogènes, telles que l’histamine ou la dopamine, ainsi que des peptides à propriétés vasoactives.

Tableau 2 - Allergènes des venins de vespides ; Source : Beaudouin et *al.* 2022

Espèce	Allergène	Nom/Fonction	Poids moléculaire (kDa)	Majeur/Mineur	Cloné séquencé	Utilisation diagnostique
<i>Vespula vulgaris</i>	Ves v 1	Phospholipase A1	35	Majeur	Oui	Oui
	Ves v 2	Hyaluronidase	45	Majeur ?	Oui	
	Ves v 3	Dipeptidyl peptidase IV	100	Mineur	Oui	
	Ves v 5	Antigène 5	25	Majeur	Oui	Oui
	Ves v 6	Vitellogénine	200	Mineur		
<i>Polistes dominula</i>	Pol d 1	Phospholipase A1		Majeur (mineur chez les Polistes européennes)		À venir
	Pol d 2	Hyaluronidase		Mineur		
	Pol d 3	Dipeptidyl peptidase IV				
	Pol d 4	Protéase		Majeur ?		À venir
	Pol d 5	Antigène 5	25	Majeur		
<i>Vespa crabo</i>	Vesp c 1	Phospholipase A1		Majeur ?		
	Vesp c 5	Antigène 5		Majeur ?		

Pour conclure, l’étude et la caractérisation des différents composants des venins d’hyménoptères a permis la compréhension des différents mécanismes allergéniques. Leur dosage est un apport essentiel lors du diagnostic en allergologie.

Des zones d’ombres persistent cependant : en effet, les grandes homologues structurales entre certaines espèces, Poliste et *Vespula* notamment, compliquent la prise en charge des sensibilisations croisées.

I.2. Allergie aux venins d'hyménoptères

I.2.1. Épidémiologie

Il est difficile de déterminer un nombre exact d'anaphylaxies après piqûre d'hyménoptère, étant donné la sous-déclaration des accidents. Cette allergie ne figure d'ailleurs que depuis peu de temps dans la classification internationale des maladies (CIM – version 11).

Après une piqûre, environ 30% des adultes vont développer une sensibilisation durant les semaines suivantes. Celle-ci disparaît dans la moitié des cas après plusieurs années, mais elle peut parfois persister à vie, même en l'absence de nouvelle piqûre (25,26).

La prévalence des réactions systémiques est faible, et varie selon les études entre 0,3% et 7,5%. L'incidence des décès après piqûre est d'environ 0,03 à 0,48 décès par million d'habitants et par an (25,27), ce qui représente en France environ 10 à 20 décès par an. Chez l'adulte, l'anaphylaxie après piqûre d'hyménoptère représente la 2^{ème} cause de mortalité par anaphylaxie (28).

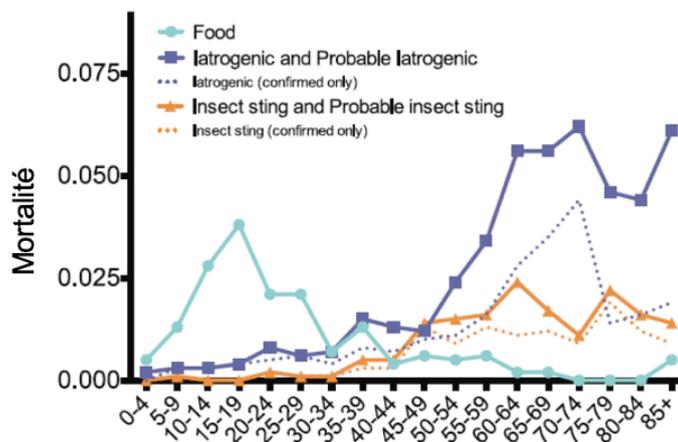


Figure 7 - Mortalité par anaphylaxie. Source : Turner JACI 2015

Il existe de nombreux facteurs de risque de développer une allergie aux venins (25) :

- La localisation géographique, qui conditionne la présence de certains hyménoptères ;
- Les changements climatiques, qui entraînent l'augmentation du nombre d'insectes en régions froides ;
- Les facteurs professionnels (métiers d'extérieurs) et occupationnels (apiculture de loisir) ;
- L'atopie, qui n'est pas un facteur de risque de développer une allergie au venin, mais plutôt une sensibilisation à celui-ci ;
- Un intervalle de temps court entre les piqûres ;
- La génétique est un facteur actuellement discuté, avec la possibilité d'une prédisposition familiale.

En outre, un nombre de piqûres important et régulier serait un facteur de protection.

I.2.2. Aspects professionnels et médico-légaux

L'incidence de l'allergie professionnelle aux venins d'hyménoptères n'est pas déterminée. Les métiers à risque sont les professions d'extérieurs tels que les jardiniers ou les agriculteurs, mais aussi les professions utilisant les insectes pour leurs activités. C'est le cas de l'apiculture, mais aussi du maraîchage en serre avec l'utilisation des bourdons.

La CIM 11 permet de coder de façon précise les tableaux d'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères (29).

Une réaction sur le lieu de travail peut être indemnisée comme accident du travail. Cependant, il est difficile d'obtenir la prise en charge d'une immunothérapie allergénique par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM). En effet, la désensibilisation peut être considérée comme un traitement préventif d'une nouvelle réaction et non curatif de l'accident initial. D'autre part, le salarié ne peut fournir la preuve de l'absence d'hypersensibilité aux venins antérieure à l'accident.

Enfin, une maladie professionnelle entraîne par définition une incapacité permanente partielle de 25% minimum. C'est rarement le cas lors d'une allergie au venin, cette pathologie ne peut donc pas être prise en charge en tant que maladie professionnelle. La seule exception est l'asthme aux insectes (lors de la manipulation de larves principalement) (29).

Toutefois, il est possible d'être pris en charge si le salarié dépend du régime agricole, au titre du tableau 44.

Régime agricole tableau 44		
Affections cutanées et muqueuses professionnelles de mécanisme allergique		
Tableaux équivalents : RG 65		
Date de création : 16/01/1979 Dernière mise à jour : Décret du 17/06/1998		
DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané positif au produit manipulé.	15 jours	Manipulation ou emploi habituels, dans l'activité professionnelle, de tous produits.
Conjonctivite aiguë bilatérale récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmée par un test.	7 jours	
Urticaire de contact récidivant en cas de nouvelle exposition et confirmé par un test.	7 jours	

Figure 8 - Tableau 44 du régime agricole

Source : INRS

Parfois, l'allergie aux venins d'hyménoptères entraîne une inaptitude professionnelle (professions militaires, pompiers...). L'allergologue est ainsi fréquemment sollicité pour réaliser le bilan allergologique et évaluer les risques inhérents au métier.

I.2.3. Mécanismes immunologiques

On appelle antigène toute substance étrangère à l'organisme, capable d'induire une réponse immunitaire. Cette réponse est physiologique, qualifiée de « normale ». Elle permet à l'individu de se défendre contre tout type d'agression (virus, bactéries...). Lorsque cette réponse est défaillante, ou excessive, elle peut engendrer des réactions disproportionnées, que nous qualifierons d'hypersensibilité.

En 1963, Gell et Coombs ont établi une classification qui regroupe ces mécanismes d'hypersensibilité en 4 types.

I.2.3.1. Réaction de type I, ou hypersensibilité immédiate

L'hypersensibilité immédiate nécessite une première phase dite de sensibilisation, cliniquement muette, où l'antigène est reconnu, phagocyté, puis apprêté par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui vont les présenter aux lymphocytes T CD4. Ceux-ci vont se différencier en lymphocytes capables de déclencher une réponse immunitaire de type Th2. C'est cette réponse Th2 qui engendre la production des interleukines 4 et 13 (IL-4, IL-13) principalement.

À la suite de ce signal, les lymphocytes B, au contact des lymphocytes T CD4, vont être activés et subir une commutation isotypique de type IgE : ils vont se différencier en plasmocytes, qui vont sécréter des anticorps, les immunoglobulines E spécifiques (IgEs) de l'antigène présenté.

Lorsque l'antigène est de nouveau réintroduit dans l'organisme, la réaction va se dérouler en deux phases :

Phase précoce :

L'antigène va être reconnu par les IgEs. Celles-ci vont se fixer principalement sur les mastocytes et les basophiles, via leur récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI).

Le pontage de 2 IgEs va ainsi délivrer un signal à la cellule qui va s'activer et sécréter différents médiateurs préformés tels que l'histamine, les protéoglycanes, les protéases neutres... (30)

Ces médiateurs vont permettre l'augmentation de la perméabilité vasculaire, générant l'œdème, mais aussi la contraction des fibres musculaires lisses, une augmentation de la sécrétion des glandes mucipares, une hypersécrétion bronchique, une rhinorrhée, ainsi qu'une irritation des terminaisons nerveuses, générant le prurit.

Phase tardive :

Celle-ci survient dans les heures suivants le contact avec l'allergène.

Durant la phase précoce, d'autres médiateurs sont libérés par les mastocytes : des médiateurs phospholipidiques ainsi que des cytokines chimiotactiques (TNF α , IL-1, CCL-8) et des

cytokines permettant la croissance hématopoïétique (IL-3, IL-4, IL-5 et IL-6, GM-CSF). Cette libération entraîne le recrutement de certaines cellules dans le foyer inflammatoire, tels que les polynucléaires éosinophiles. Ceux-ci vont libérer des médiateurs cytotoxiques aggravant les lésions tissulaires et l'inflammation. Cela se traduit par la réapparition ou l'aggravation des symptômes dans les 2 à 8 heures après la réaction initiale.

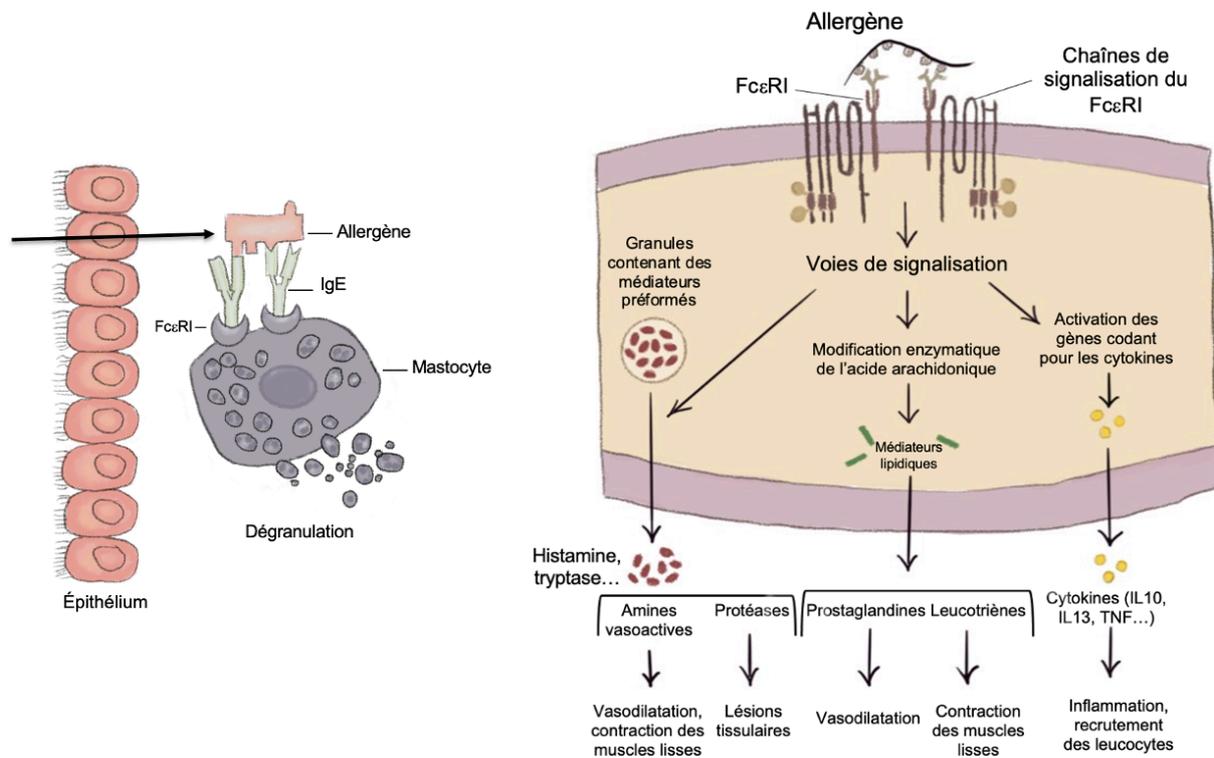


Figure 9 - Mécanismes de l'hypersensibilité de type I

Cliniquement, l'hypersensibilité immédiate peut ainsi se manifester par une urticaire, associée à un œdème de Quincke, un asthme, des manifestations digestives...

Les allergènes en cause dans ces réactions sont généralement des allergènes environnementaux tels que les allergènes inhalés (pneumallergènes), ingérés (trophallergènes), ou des allergènes contenus dans certains venins.

Parfois, des médicaments peuvent se comporter comme des allergènes : la substance de faible poids moléculaire n'est pas capable à elle seule d'induire une réaction allergique, il s'agit d'un haptène. En revanche, si certains de ses métabolites se couplent avec une substance antigénique porteuse, cette association stimule la production d'anticorps spécifiques. Des médicaments tels que les β -lactamines sont ainsi hautement allergisants, et peuvent induire des réactions d'hypersensibilité de type I (31).

I.2.3.2. Réaction de type II, ou hypersensibilité par cytotoxicité

L'hypersensibilité par cytotoxicité correspond à la production d'anticorps de classe IgM ou IgG, dirigés contre des antigènes de surface cellulaire.

À la suite de la fixation de l'antigène sur la cellule, un complexe anticorps de surface-antigène se forme et va entraîner l'activation des cellules effectrices (phagocytes, macrophages, NK) aboutissant à la destruction de la cellule par cytotoxicité ou phagocytose. Il en résulte des lésions cellulaires et tissulaires.

Les antigènes peuvent être naturels ou exogènes :

- Les antigènes naturels sont des constituants naturels des membranes cellulaires, contre lesquels vont être dirigés des anticorps. On distingue les auto-anticorps (anémie hémolytique auto-immune), des allo-anticorps (rejet de greffe, anémie hémolytique post-transfusionnelle...).
- Les antigènes exogènes sont généralement des médicaments se comportant comme des haptènes. La destruction des cellules sanguines aboutit à des symptômes d'anémie hémolytique, de neutropénie, ou de thrombopénie.

I.2.3.3. Réaction de type III, ou hypersensibilité par complexes immuns

Lors de toute réaction immunitaire se forme un complexe entre anticorps et antigène. Ce complexe est habituellement éliminé par les phagocytes au terme de la réaction.

Cependant, dans certains cas, ces complexes ne sont pas éliminés correctement, et persistent dans les tissus. Ceci définit l'hypersensibilité par complexes immuns. Ces derniers activent le système du complément et déclenchent une réaction inflammatoire qui entraîne des lésions pouvant se localiser au niveau capillaire (vascularite), synovial (arthrite), rénal (membrane basale glomérulaire à l'origine d'une glomérulonéphrite) etc... L'agrégation plaquettaire entraîne la formation de micro-thrombi, aggravant la réaction par ischémie secondaire.

Nous différencions deux causes à cet excès de complexe :

- Premièrement, l'agent causal reste présent dans l'organisme, ce qui engendre des réactions chroniques, par persistance d'une bactérie (glomérulonéphrite post-streptococcique), d'un virus, d'une moisissure...
- Parfois, il apparaît une production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes du soi : c'est le cas des maladies auto-immunes diffuses, non organospécifiques. On note une production continue d'auto-anticorps, engendrant des maladies telles que le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde.

I.2.3.4. Réaction de type IV, ou hypersensibilité retardée

La réaction d'hypersensibilité retardée, de façon similaire à la réaction immédiate, met en jeu une première phase de sensibilisation puis une phase effectrice, de révélation.

La réaction survient 24 à 48 heures après le contact avec l'antigène. Celui-ci est reconnu par les cellules dendritiques puis présenté aux lymphocytes T, qui vont induire la production de cytokines telles que l'INF γ , générant une cytotoxicité.

Pour induire une sensibilisation de type cellulaire, la substance doit avoir un poids moléculaire élevé. En cas de faible poids moléculaire, certaines substances peuvent se comporter comme un haptène en se liant à des protéines. C'est le cas par exemple de métaux tels que le nickel ou le cobalt, de faible poids moléculaire mais pouvant induire une hypersensibilité de type IV par hapténisation.

Cliniquement, les réactions sont principalement cutanées, sous la forme d'une réaction inflammatoire constituée d'un infiltrat cellulaire de macrophages et de polynucléaires, localisée au point de contact avec l'allergène : c'est l'eczéma de contact. Il peut être mis en évidence après contact avec des médicaments, des cosmétiques, des métaux... Cette hypersensibilité peut aussi être mise en évidence par des éruptions maculo-papuleuses médicamenteuses, à la suite d'une hapténisation (pustulose exanthématique aiguë généralisée ou PEAG).

Tableau 3 - Classification modifiée des hypersensibilités selon Gell et Coombs

Type	Type I	Type II	Type III	Type IV			
Dénomination	Hypersensibilité immédiate ou réaction anaphylactique	Hypersensibilité par cytotoxicité	Hypersensibilité par complexes immuns	Hypersensibilité retardée			
Délai de survenue	< 30min		6 à 16h	24 à 48h			
Récepteurs immuns impliqués	IgE / Mastocytes	IgG, IgM / cellules FcR+ (phagocytes, NK)	Précipitines (IgM, IgG) / Complexes immuns de cellules FcR+ et complément	IVa	IVb	IVc	IVd
				Macro phages	PNE	LT	PNN
Mécanisme	- Interaction entre les IgE spécifiques et les allergènes - Activation des mastocytes et des basophiles qui libèrent leurs médiateurs	- Réaction antigène/anticorps cellulaire - Activation du complément suivie de la lyse cellulaire	- Formation d'immuns complexes activant le complément et créant des lésions tissulaires sur le site de leur formation ou à distance	- Action pro-inflammatoire de cytokines secrétées par les cellules T sensibilisées à un antigène - Formation d'un infiltrat à cellules mononuclées, puis d'un granulome			
Principales maladies	- Choc anaphylactique - Manifestations atopiques (asthme, rhino-conjonctivites...) - Urticaire / angioedème	- Cytopénies médicamenteuses (anémies, neutropénies...) - Maladie hémolytique du nouveau-né - AHA1	- Phénomène d'Arthus - Pneumopathies d'hypersensibilité - Maladie sérique - Glomérulonéphrites immunes - Endocardites, vascularites...	- Hypersensibilité tuberculique et aux agents infectieux à multiplication intracellulaire (certaines bactéries ou virus, champignons, parasites) - Eczémas de contact - Certaines éruptions maculopapuleuses - Asthme, rhinite allergique - PEAG			

I.2.4. Manifestations cliniques de l'allergie aux venins

L'allergie aux venins d'hyménoptères met en jeu principalement l'hypersensibilité de type I, sur laquelle nous nous attarderons, et plus rarement les hypersensibilités de type II, III et IV.

I.2.4.1. Réactions locales

Lors d'une piqûre, le venin est totalement injecté dans la peau en l'espace de quelques secondes. Il est composé de substances telles que les hyaluronidases ou les phospholipases, entraînant une réaction de toxicité locale, avec l'association d'un érythème douloureux, d'un œdème et parfois d'un prurit, d'un diamètre d'environ 2 centimètres (32,33). Cette réaction est physiologique, en raison de la composition du venin mais également de l'apparition d'une réaction immunitaire non spécifique. Elle disparaît en quelques heures.

I.2.4.2. Réactions loco-régionales

Une réaction loco-régionale (RLR) est définie par une réaction inflammatoire érythémateuse et prurigineuse supérieure à 10 centimètres de diamètre, avec extension parfois aux régions de voisinage et pouvant toucher deux articulations, persistant plus de 24 heures (34). Les RLR sont parfois vésiculeuses, bulleuses et associées à des trainées de lymphangites. (35)

L'évolution est généralement bénigne, mais est conditionnée par la localisation de la piqûre : c'est le cas de l'œdème glottique en cas de piqûre intra-buccale.

En allergologie, la principale interrogation après une RLR est le risque encouru en cas de nouvelle piqûre. Un consensus retenait un risque inférieur à 5% de présenter une réaction systémique en cas de nouvelle piqûre, lorsque la réaction initiale était une RLR importante (36). Une étude plus récente de Bilò et *al.* mentionne plutôt un risque de 24% (37).

Ces RLR, d'aspect bénin, sont donc associées à un risque non négligeable de réaction systémique.

I.2.4.3. Réactions systémiques

Les réactions systémiques sont classées en plusieurs tableaux cliniques différents, en fonction notamment du nombre d'organes impliqués dans la réaction. En effet, l'anaphylaxie peut toucher différents systèmes : cutanéomuqueux, respiratoire, digestif... On parle de choc anaphylactique lorsque deux organes ou plus sont atteints.

Les réactions généralisées modérées engendrent un risque d'environ 20% de récurrence, contre un risque pouvant aller jusqu'à 50% pour les réactions systémiques sévères (38).

La réaction survient généralement dans les 30 minutes après la piqûre. La résolution est assez rapide dans la majorité des cas, mais on observe la survenue de réactions biphasiques dans

environ 5% des cas, avec aggravation des symptômes dans les 6 à 11h après la réaction initiale (35). Cette particularité conditionne la surveillance prolongée en cas d'anaphylaxie.

Les signes cutané-muqueux sont les plus fréquents lors de l'allergie au venin :

- L'urticaire correspond à un œdème du derme moyen et superficiel, avec vasodilatation des veinules post-capillaires et des vaisseaux lymphatiques du derme superficiel.
- Dans les angioœdèmes, l'aspect histologique est comparable à l'urticaire, impliquant néanmoins le derme réticulaire et l'hypoderme. Comme expliqué précédemment, c'est la localisation de l'angioœdème qui influe sur sa sévérité. La dysphonie est le signe avant-coureur d'un œdème oro-pharyngé. Le principal diagnostic différentiel est le globus hystericus, sensation de striction oro-pharyngée à la suite d'une angoisse importante.

Des troubles respiratoires peuvent survenir à la suite de la contraction des fibres musculaires lisses bronchiques, se manifestant par une toux sèche, un bronchospasme, voire un asthme aigu grave. Ces symptômes sont plus fréquents chez les asthmatiques.

On note parfois une atteinte ORL, avec une rhinite associée à une conjonctivite.

Des signes digestifs peuvent également apparaître, manifestés par des douleurs abdominales diffuses, des nausées accompagnées ou non de vomissements, des diarrhées...

Les réactions les plus sévères entraînent une atteinte circulatoire, liée à la vasodilatation généralisée. On note tout d'abord une instabilité tensionnelle associée à une tachycardie, puis une hypotension franche avec bradycardie.

La symptomatologie varie du malaise au choc anaphylactique avec arrêt cardio-respiratoire.

De plus, la défaillance circulatoire peut entraîner des troubles neurologiques tels que des troubles visuels, des vertiges... On note parfois des paresthésies au site de la piqûre. Dans de rares cas, des troubles de la mémoire ont été rapportés (39).

Actuellement, l'anaphylaxie est retenue en cas d'atteinte cutanée évocatrice associée à une atteinte d'au moins un autre organe ou en cas de réaction respiratoire et/ou cardiovasculaire.

De nombreuses classifications existent pour l'appréciation de la sévérité des réactions, ayant toutes leurs avantages et inconvénients. Les plus utilisées sont celle de Müller et celle de Ring et Messmer. (40,41)

Les facteurs influençant la sévérité d'une réaction aux venins sont :

- L'âge, avec une symptomatologie plus légère chez les enfants, probablement en lien avec l'absence de maladie chronique associée (42) ;
- Le sexe masculin, probablement en rapport avec l'exposition plus fréquente ;
- Une maladie cardiovasculaire préexistante ;

- La sévérité de la réaction précédente ;
- Le site de la piqûre (muqueuses buccales ou laryngées) ;
- Le type d'insecte : prévalence élevée des réactions sévères avec l'abeille chez les apiculteurs, toutefois en cas de piqûre « naturelle », la guêpe semble donner des réactions plus sévères (43) ;
- La présence d'un désordre mastocytaire, que nous détaillerons plus loin.

Certains traitements peuvent également aggraver une réaction. C'est le cas des bêtabloquants, qui augmentent le relargage des médiateurs de l'anaphylaxie et diminuent l'efficacité du traitement par adrénaline. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent également accroître la sévérité d'une réaction, en renforçant l'hypotension artérielle.

Cependant, l'évaluation du rapport bénéfice-risque est primordiale et bien souvent, le risque de décès lié à la maladie cardiovasculaire est plus important que par une piqûre d'insecte ou une immunothérapie allergénique (25).

Tableau 4 - Grades de l'anaphylaxie selon Müller

Grade I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
Grade II	Au moins 1 symptôme du stade précédent et au moins 2 symptômes parmi : angioœdème (stade II même si isolé), oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements
Grade III	Au moins 1 symptôme des stades précédents et au moins 2 symptômes parmi : dyspnée, bronchospasme, stridor, dysphagie, dysphonie, enrouement, asthénie ; confusion, angoisse de mort (signes respiratoires = stade III même si isolés)
Grade IV	Au moins 1 symptôme des stades précédents et au moins 2 symptômes parmi : hypotension, collapsus, perte de conscience, incontinence urinaire/fécale, cyanose

Tableau 5 - Grades de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer

Grade I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire avec ou sans angioœdème
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme
Grade IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès

I.2.4.4. Réactions atypiques

Les réactions d'hypersensibilité de type I sont les plus fréquentes, toutefois, des réactions de type III sont parfois observées :

- Les vascularites ou les maladies sériques sont assez peu décrites, bien qu'elles ne soient pas à négliger. Elles peuvent se surajouter aux réactions immédiates de type I. La maladie sérique apparaît 2 semaines environ après la piqûre, et certains auteurs suggèrent que les piqûres multiples seraient un facteur de risque (39,44,45). Ces auteurs ont émis l'hypothèse d'une participation IgE-médiée lors de ces réactions et proposent un traitement par immunothérapie allergénique. Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus pour réaliser une immunothérapie en cas de réaction tardive. *A contrario*, on peut observer l'apparition de maladie sérique chez des patients en cours d'immunothérapie (46).
- Dans certains cas, on observe des réactions neurologiques multiples, telles que la mononévrite et la névrite optique (47), la polyradiculonévrite, le syndrome de Fischer (ataxie, aréflexie, ophtalmoplégie), des quadriparésies, des incontinenances urinaires ou des troubles de la conscience avec des séquelles à type de troubles obsessionnels compulsifs (35). De façon similaire aux maladies sériques, ces réactions sont généralement retardées et parfois accompagnées d'une réaction immédiate de type I. Deux explications sont possibles : l'anoxie cérébrale lors de la réaction anaphylactique immédiate entraînerait des séquelles neurologiques, de plus la neurotoxicité des venins serait également en cause, via notamment la phospholipase A2, que l'on retrouve dans le venin d'abeille.
- Un syndrome néphrotique peut également être observé à la suite d'une piqûre. Ces syndromes sont plus fréquents avec le venin d'abeille. Des atteintes rénales aiguës sont également décrites en cas de piqûres multiples (48,49).
- À la suite de la dégranulation mastocytaire et de l'activation plaquettaire, les piqûres peuvent parfois occasionner un syndrome coronarien aigu allergique. Ceci est dû à la richesse en mastocytes du myocarde. Cette entité est nommée syndrome de Kounis. Il peut survenir sur coronaires saines (type I), sur coronaropathie (type II) ou faire suite à une thrombose de stent (type III) (50). Des désordres ventriculaires peuvent aussi être mis en évidence, tels que le syndrome de Tako-Tsubo.
- Chez les femmes jeunes, on observe des réactions à type d'urticaire au froid. La survenue est rapide, et la pathologie peut durer plusieurs années (51). Des cas de métrorragies ont également été rapportés (52).

I.2.4.5. Réactions toxiques

L'envenimation est une réaction physiologique à la suite d'une piqûre d'insecte, et représente le principal diagnostic différentiel de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Les mécanismes mis en jeu ne sont pas d'ordre allergique, et la réaction apparaît à partir d'un certain nombre de piqûres. Les substances toxiques du venin, telle que la phospholipase associée à la mellitine, sont responsables de ces symptômes. Il est important de souligner que l'urticaire ou l'asthme sont absents en cas d'envenimation.

Nous observons fréquemment ce genre de réaction chez les apiculteurs, à la suite de nombreuses piqûres d'abeilles. D'après Schmidt, les doses létales seraient de 1225 abeilles pour un adulte de 70kg, et environ 350 pour un enfant de 20kg (53). En raison de la forte toxicité du venin d'abeille, on peut toutefois observer des réactions d'envenimation dès 50 piqûres. A partir d'une centaine de piqûres, des troubles digestifs, une tachycardie ou une atteinte rénale peuvent être mis en évidence ; pour 500 piqûres d'abeilles, des signes de défaillances multi-viscérales apparaissent telle que l'hémolyse ou la rhabdomyolyse.

Concernant les guêpes, il faudrait 1560 piqûres de *Vespula germanica* pour tuer un adulte de 70kg, et 820 Polistes américaines (53).

De plus, le frelon délivrant une plus grande quantité de venin, les réactions toxiques sont plus fréquentes : des cas létaux ont été rapportés pour des quantités de seulement 20-30 piqûres (35). La symptomatologie la plus présente en cas d'attaque par des frelons est l'insuffisance rénale aiguë, pouvant survenir dès 12 piqûres (53).

I.2.5. Cas particuliers : les désordres mastocytaires

Les désordres mastocytaires sont des manifestations hématologiques rares, caractérisées par une prolifération anormale de mastocytes dans les tissus (moelle osseuse, foie, rate, ganglions, tube digestif et peau) ainsi que par leur dégranulation incontrôlée.

Ils forment un groupe hétérogène de pathologies :

- Mastocytose

La mastocytose peut se présenter sous différentes formes : cutanée ou systémique (indolente ou agressive). En 2016, l'OMS en a révisé sa classification (54).

Son incidence est évaluée à 1 cas pour 100 000 patients par an, et son sex-ratio est de 1. Elle est le plus souvent de survenue sporadique. Dans 2/3 des cas, la mastocytose survient dans l'enfance, et est souvent de forme cutanée isolée. En revanche, chez l'adulte, les formes systémiques sont plus fréquentes, d'évolution chronique et indolente. L'atteinte des patients âgés est associée le plus souvent à une hémopathie maligne.

Tableau 6 - Classification OMS 2016 des mastocytoses

<p>Mastocytose cutanée Urticaire pigmentaire, mastocytose cutanée maculopapuleuse, mastocytose cutanée diffuse, mastocytome cutané</p>
<p>Mastocytose systémique Mastocytose systémique indolente (ISM) Mastocytose systémique pré-agressive (SSM) Mastocytose systémique avec hémopathie maligne associée (SM-AHN) Mastocytose systémique agressive (ASM) Leucémie à mastocytes (MCL)</p>
<p>Sarcome à mastocytes (MCS)</p>

La mastocytose présente un risque élevé d'anaphylaxie sévère lors d'un contact avec un allergène, ou avec une substance induisant une dégranulation mastocytaire (Annexe 2).

Les piqûres d'hyménoptères représentent les causes d'anaphylaxie les plus fréquentes chez les adultes atteints de désordre mastocytaire clonal (55). La mastocytose a d'ailleurs été identifiée comme facteur de risque majeur d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères (56).

Cliniquement, la réaction est très rapide et entraîne des défaillances hémodynamiques dans la majorité des cas, parfois jusqu'à l'arrêt cardio-respiratoire. Les autres signes (cutanés, respiratoires...) sont absents.

Le diagnostic de mastocytose systémique nécessite la mise en évidence d'agrégats de mastocytes multifocaux et denses dans les biopsies médullaires et/ou d'autres organes concernés extra-cutanés. De plus, des critères mineurs sont à prendre en compte :

- Mutation somatique acquise sur le gène KIT au codon 816 sur les mastocytes de la moelle ou d'autre organe extra-cutané ;
- Tryptasémie basale élevée (> 20ng/ml) ;
- > 25% de mastocytes de morphologie atypique sur les prélèvements, ou ayant une expression aberrante de CD2 et/ou de CD25.

Le Réseau Espagnol des Mastocytoses (REMA), a validé le score éponyme, afin d'identifier les patients suspects d'un désordre mastocytaire après avoir présenté une anaphylaxie sévère (57). Un score ≥ 2 aurait une sensibilité de 84%, une spécificité de 74% et une valeur prédictive positive de 85% pour déceler une clonalité mastocytaire.

Le score REMA a été inclus en 2014 par l'European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) dans l'algorithme diagnostique des patients avec suspicion de mastocytose.

Tableau 7 - Score REMA d'après Alvarez-Twose et al.

Genre	Femme	-1
	Homme	+1
Signes cliniques	Syncope ou pré-syncope	+3
	Pas d'urticaire / d'angioœdème	+1
	Présence d'urticaire / d'angioœdème	-2
Tryptasémie	< 15 ng/ml	-1
	> 25 ng/ml	+2

Les formes pré-diagnostiques, ou les formes mineures de mastocytose systémique indolente, sont appelées syndrome d'activation mastocytaire (SAMA). Ils ne remplissent qu'un ou deux critères mineurs (58).

- Alpha-tryptasémie héréditaire

L'alpha-tryptasémie héréditaire (ATH) est une pathologie touchant 5% à 8% de la population (59). Cette affection héréditaire, causée par l'augmentation de la production d' α -tryptase, induit l'augmentation de la tryptase basale circulante.

Dans deux études, l'une réalisée par le U.S. National Health Institute et la deuxième par l'ECNM, on observe une plus grande fréquence de l'ATH au sein des patients porteurs de mastocytose. L'association ATH + mastocytose est d'ailleurs en faveur de réactions plus sévères en cas d'anaphylaxie (60,61). Les auteurs de ces études rapportent une association d'environ 30% entre l'ATH et l'allergie aux venins d'hyménoptères.

Par ailleurs, 30% de la population ne synthétise pas de tryptase α . Cette particularité n'a aucune incidence clinique (62).

I.3. Bilan allergologique

Afin de définir la nature allergique d'une réaction, et ainsi traiter au mieux le patient, le bilan allergologique prend en compte plusieurs éléments.

Parmi eux, la réaction clinique après la piqûre est le point le plus important. En effet, le bilan allergologique (cutané et biologique) n'est pas suffisant à lui seul, car les faux-positifs sont particulièrement fréquents. Ils surviennent par exemple lorsque le patient est sensibilisé au venin à la suite d'un antécédent de piqûre.

L'étude de Stoevesandt portant sur la sensibilisation aux venins d'hyménoptères met en évidence une prévalence de 85% des piqûres d'hyménoptère au cours d'une vie. Parmi les patients piqués, 10 à 30% d'entre eux auront des tests cutanés et biologiques positifs, en l'absence de tout antécédent d'anaphylaxie (56).

I.3.1. Éléments cliniques

Afin de diagnostiquer une réaction immunoallergique, un interrogatoire minutieux est primordial. Il va apporter à l'allergologue les informations nécessaires pour la distinction entre une réaction physiologique (due à la toxicité du venin) d'une réaction d'hypersensibilité.

Il doit préciser le type d'hyménoptère en cause, le nombre de piqûres, leur siège et la réaction engendrée. Un délai d'apparition très court et une manifestation systémique sont des éléments en faveur d'une hypersensibilité IgE-médiée. Les facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire doivent également être recherchés (Annexe 2).

D'après le rapport du Network of Severe Allergic Reactions (NORA), environ 70% des réactions anaphylactiques aux venins sont imputables aux guêpes (63).

La décision d'approfondir le bilan allergologique dépendra de l'interrogatoire. Le bilan ne sera pas réalisé en cas de réaction locale, ou de la notion de piqûres récurrentes sans aggravation au cours du temps. La prise en charge des RLR sera discutée au cas par cas. En revanche, en cas de réaction systémique, le bilan sera approfondi à l'aide de tests cutanés et biologiques.

I.3.2. Intradermoréactions

La réalisation des tests cutanés permet de distinguer l'hyménoptère responsable (notamment pour différencier les guêpes *Vespula* des guêpes *Poliste*), de conforter le caractère IgE-dépendant de la réaction et de quantifier l'importance de la sensibilisation (64).

Une forte sensibilisation cutanée n'est cependant pas prédictive d'une réaction sévère. À l'inverse, une faible sensibilisation cutanée associée à une réaction initiale sévère peut être indicatrice d'un désordre mastocytaire (64). La sensibilité de ces tests est de 90% pour une concentration de 1µg/mL, en revanche la spécificité est très faible (65,66).

Les intradermoréactions (IDR) sont réalisées à distance de l'épisode initial, au moins 4 à 6 semaines plus tard, sous surveillance médicale, dans un établissement capable de prendre en charge une réaction anaphylactique systémique. Elles ne peuvent être réalisées qu'avec des composés aqueux (67).

Les extraits de venins sont disponibles en France pour l'abeille *Apis mellifera*, la guêpe *Vespula* (mélange de plusieurs espèces) et la guêpe *Poliste* (mélange de plusieurs espèces). Il existe deux présentations : 120 μ g et 550 μ g.

Nous ne disposons pas d'extraits de venins de frelons ou de bourdons pour les tests cutanés. En outre, le venin du frelon *Vespa crabo* présente une similitude moléculaire avec celui de la guêpe *Vespula*, c'est pourquoi lors d'une piqûre par celui-ci, les tests sont réalisés avec l'extrait de venin *Vespula*. De la même façon, le venin du bourdon (*Bombus*) croise avec celui de l'abeille et les tests seront réalisés avec le venin de cette dernière.

Les guidelines recommandent de réaliser les IDR au moins 4 semaines après la piqûre pour ne pas méconnaître une fausse négativité induite par la période réfractaire post-piqûre. L'injection est réalisée dans le derme, avec 0,02mL du venin afin de réaliser une papule de 3mm.

Lors de la première injection, le venin est utilisé à la concentration de 0,001 μ g/mL. La lecture se fait à 20 minutes : une réaction est positive lorsque la papule excède de 3mm son diamètre initial et est associée à un érythème et un prurit (67). Ces trois critères sont regroupés sous le terme de triade de Lewis. Le test est arrêté en cas de lecture positive.

En cas d'IDR négative, une nouvelle injection est réalisée avec une concentration dix fois supérieure. Ces IDR sont réalisées jusqu'à la dilution de 1 μ g/mL. Une concentration trop élevée pourrait entraîner des faux-positifs du fait de la toxicité des composants du venin.

En cas de test négatif malgré une réaction clinique initiale sévère, le bilan est renouvelé 1 à 2 mois plus tard, pour éviter un faux-négatif dû à la période réfractaire post-piqûre (67). De plus, 10% des patients ayant des tests cutanés négatifs sont sensibilisés sur le plan biologique, avec des IgEs positives.

A contrario, une positivité de tous les tests peut être en rapport avec les fortes homologues de composition entre les venins (antigène 5 entre *Vespula* et *Poliste* ; hyaluronidase entre abeille et *Vespula*). La composition des venins peut également induire des réactions d'irritation : 20% des patients ayant des tests cutanés positifs présentent une absence d'IgEs sur le bilan biologique (67).

Les IDR sont des tests bien tolérés, y compris chez les patients présentant une mastocytose (68). En règle générale, les concentrations sont augmentées de façon séquentielle, toutefois l'étude de Strohmeier démontre qu'il est possible d'injecter plusieurs concentrations simultanément sans risque (69).

I.3.3. Dosage des IgE spécifiques (IgEs)

Afin de mettre en évidence le mécanisme IgE-médié d'une réaction, le dosage des IgEs sera réalisé à quelques semaines de la piqûre. En effet, lors d'une réaction allergique, les IgEs sont consommées, et un dosage trop précoce pourrait en sous-estimer leur quantité (64).

La positivité des IgEs n'est en revanche pas pathognomonique d'une allergie, mais d'une sensibilisation à l'insecte concerné à la suite d'une piqûre antérieure. La mise en évidence d'IgEs positives est d'ailleurs fréquente dans les populations exposées aux insectes, tels que les apiculteurs (70).

En France, depuis 2001, les IgEs sont dosées par technique immuno-enzymatique, commercialisée par Thermofisher (ImmunoCAP®).

Les allergènes sont préalablement fixés sur une matrice, puis le sérum du patient est mis en contact avec celle-ci. Après avoir éliminé par lavage les IgE non spécifiques, des anticorps anti-IgE marqués par une enzyme (béta-galactosidase) sont ajoutés. Après incubation, les anti-IgE/enzyme non liés sont éliminés par lavage et le complexe lié est incubé avec le réactif de développement. Sous l'action de l'enzyme, un substrat fluorescent va être activé. Après l'arrêt de la réaction, la fluorescence est mesurée. Plus la réponse est élevée, plus la quantité d'IgE spécifiques présente dans l'échantillon est élevée.

La positivité d'un test est définie par une quantité $> 0,10$ kU/L. Le taux n'est pas corrélé avec la sévérité clinique (64).

D'après l'étude de Royer et *al.*, les IgE spécifiques ont une sensibilité de 100%, et une spécificité variant de 76 à 95% dans le diagnostic des allergies aux venins d'hyménoptères. (71)

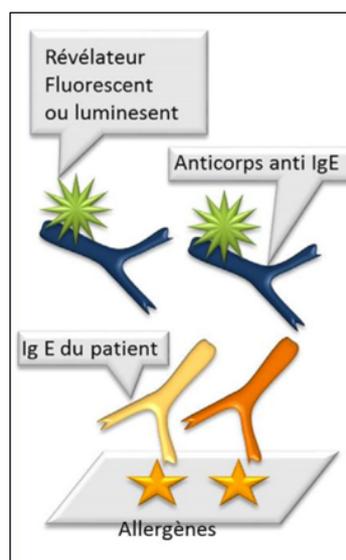


Figure 10 - Dosage des IgEs
Source : C. Lambert. 2022.

Les IgE spécifiques du venin augmentent en quelques jours, parfois quelques semaines, après la piqûre. Elles diminuent progressivement après cette phase initiale (20), et à partir d'un an de délai, la sensibilité du dosage des IgEs est plus faible que celle des IDR (72).

Il est intéressant de doser les IgE spécifiques aux extraits des différents venins d'hyménoptères, mais il est également possible de doser les allergènes qui les composent.

Ces dosages apportent une aide diagnostique lors d'une double positivité : celle-ci peut être en rapport avec une double sensibilisation, ou avec une réaction croisée, étant donné la similitude de composition des venins. Les IgEs des différents recombinants allergéniques permettent une meilleure discrimination de l'insecte en cause.

Ainsi, la présence d'une positivité pour Ves v 1 et Ves v 5 est fortement évocatrice d'une sensibilisation à la guêpe *Vespula*, et la présence d'Api m 1 et Api m 10 est spécifique d'une sensibilisation à l'abeille (73).

Il est parfois difficile de distinguer une sensibilisation à la guêpe *Vespula* d'une sensibilisation à la guêpe *Poliste*, tant leurs venins sont similaires.

Le venin de *Poliste* est dépourvu de CCD (20), la réactivité croisée n'est donc pas en rapport avec ces résidus mais plutôt avec des protéines homologues telles que la hyaluronidase (Ves v 2 / Pol d 2), la dipeptidylpeptidase (Ves v 3 / Pol d 3), les antigènes du groupe 5 (Ves v 5 / Pol d 5) ou parfois du groupe 1 (Ves v 1 / Pol d 1) (Tableau 2).

L'étude italienne de Quercia en 2018 a mis en évidence que la prédominance d'un des deux allergènes 5 (rVes v 5 ou rPol d 5) avec un facteur 2 ou plus, marquait l'imputabilité de cette espèce (74).

Les résidus carbohydrates (CCD) sont absents des recombinants Thermofisher. Il est toutefois possible de détecter une sensibilisation aux CCD en dosant les IgEs de la broméline ou du MUXF3CCD (64).

Venins d'hyménoptères		
Abeille	rApi m 1	i208
	rApi m 2	i214
	rApi m 3	i215
	rApi m 5	i216
	rApi m 10	i217
Guêpe <i>vespula</i>	rVes v 1	i211
	rVes v 5	i209
Guêpe <i>poliste</i>	rPol d 5	i210

Figure 11 - Recombinants allergéniques disponibles en France
Source : Catalogue Thermofisher

I.3.4. Test d'inhibition des IgE spécifiques

En cas de doute diagnostique et de double positivité (guêpes *Vespula* et *Poliste*), il est possible de réaliser un test d'inhibition. Celui-ci est réalisé de la même façon que pour le dosage des IgEs d'un venin A, auquel on rajoute le deuxième venin B sous forme soluble.

- Si le patient est sensibilisé aux deux venins (A et B), alors les IgEs du venin A se fixent sur le venin fixé à la matrice, et les IgEs du venin B se fixent au venin soluble. Ainsi, le résultat du dosage des IgEs du venin A sera inchangé.
- En revanche, en cas de réaction croisée, les IgEs du venin A vont se fixer au venin fixé A mais aussi au venin soluble B. Le résultat du dosage du venin A fixé sera donc fortement abaissé.

Ce test n'est cependant pas standardisé et n'est pas validé comme test diagnostique. Toutefois il peut être d'une aide précieuse. Il n'est pas réalisé par tous les laboratoires.

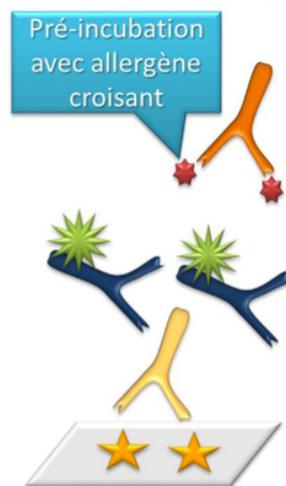


Figure 12 - Test d'inhibition
Source : C. Lambert. 2022.

I.3.5. Test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles (TAB) est un test fonctionnel *in vitro* qui a démontré son utilité lors d'une double positivité du bilan allergologique, ou d'une négativité de celui-ci malgré une réaction clinique initiale évidente (75). Selon les études, la sensibilité et la spécificité du TAB varient de 80% à 100% dans le diagnostic des allergies aux venins d'hyménoptères (76–78). La spécificité serait ainsi plus élevée que celle des IDR dans ce contexte.

Il consiste à démontrer l'activation et la dégranulation des basophiles du patient en présence de l'allergène incriminé, à l'aide de la cytométrie en flux.

Le principe du test repose sur l'identification des polynucléaires basophiles (PNB) parmi l'ensemble des leucocytes, à l'aide du marqueur CD193 (ou CCR3) et des IgE exprimées à leur surface (fixées sur le FcεRI). Dans cette population cellulaire, on va différencier les PNB inactivés (cas physiologique) des PNB activés (cas pathologique), par la mesure du CD63, glycoprotéine ancrée dans la paroi des granules spécifiques de lignée contenant de l'histamine. En effet, lors de la dégranulation des PNB, l'exocytose entraîne l'expression du CD63 à la surface membranaire. En résumé, l'expression du CD63 est binaire, pratiquement nulle lorsque le PNB est au repos, et explosive à l'occasion d'une activation.

Le test est validé par la réalisation d'un témoin négatif (allergène remplacé par un diluant), qui permet d'évaluer l'activation spontanée des basophiles du patient et par un témoin positif (anti-FcεRI) qui vérifie notamment la viabilité des PNB. Le pourcentage d'expression du témoin négatif doit être inférieur à 5%, et celui du témoin positif doit être supérieur à 15% (77,79). Plusieurs méthodes existent pour interpréter le TAB. L'une d'elle permet de quantifier l'évolution de l'activation des PNB tout au long des dilutions du venin, et est calculée par une approximation exponentielle ou logarithmique à partir de 4 dilutions. Elle est exprimée par le calcul d'une aire sous la courbe (AUC).

Ce test présente quelques limites : Tout d'abord, dans certains cas, les PNB ne répondent pas à un contrôle positif (anti-IgE, anti-FcεRI), par interférence médicamenteuse ou variabilité de l'expression des FcεRI. On observe ainsi 5 à 10% de patients non répondeurs (80,81). De plus, la rareté des basophiles dans le sang circulant (environ 0,2% des leucocytes) diminue la sensibilité du test (78,80). Enfin, le test est réalisé sur des cellules vivantes, et nécessite donc une analyse rapide après le prélèvement, idéalement dans les 4 heures suivant le prélèvement (82). Des résultats faussement négatifs peuvent également faire suite à des causes techniques telles qu'une manipulation et un stockage incorrect.

Le manque de standardisation des protocoles de réalisation du TAB (et donc de son évaluation externe de qualité) est un frein à sa large utilisation. Son recours est ainsi limité, et n'est effectué que par certains laboratoires. Il n'est d'ailleurs pas pris en charge par la Sécurité Sociale.

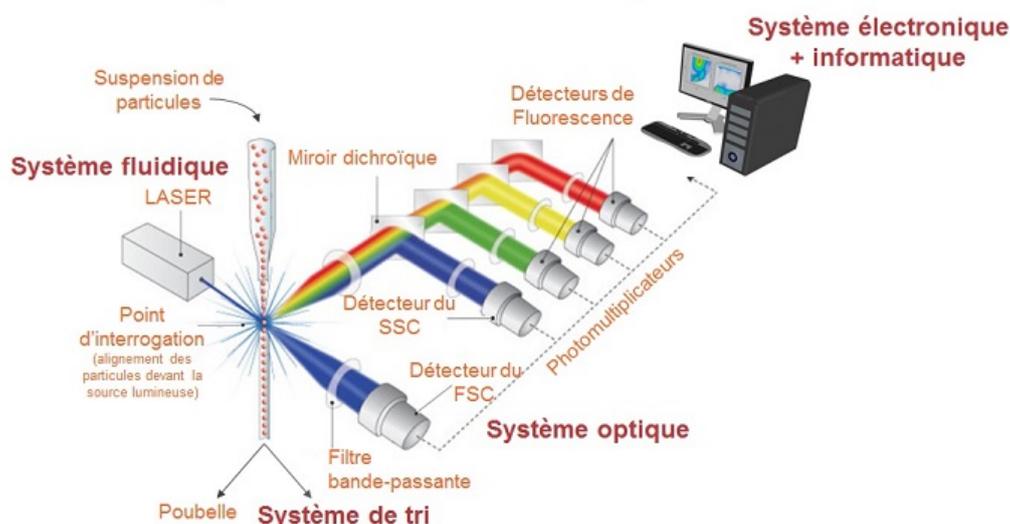


Figure 13 - Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux
Source : Université de Reims

I.3.6. Tryptasémie

La tryptase est une protéine produite principalement par les mastocytes, et dans une infime mesure par les basophiles. Elle est codée par le chromosome 16.

Au sein des mastocytes, la tryptase existe sous plusieurs formes :

- α et β , qui sont des monomères permanents immatures, et représentent la tryptase basale circulante ;
- γ et les tétramères α_2/β_2 , qui sont libérés lors de la dégranulation.

La cinétique de la tryptase lors d'un accident allergique se déroule comme suit :

1. Élévation des taux pendant les 15 à 30 minutes après l'accident ;
2. Plateau durant environ 60 minutes ;
3. Régression lente dans les 12 à 24 heures suivantes.

Le taux peut être normal dans les 30 minutes après la piqûre c'est pourquoi le dosage est préférentiellement réalisé à 1 heure. Un dosage de la tryptasémie basale doit également être réalisé à 24 heures.

La variation entre le taux durant la réaction et le taux basal est considérée significative si le taux de base se majore de 20% + 2 μ g/L (83). De plus, lors d'une réaction, une augmentation franche de la tryptase sérique > 25 μ g/L est en faveur d'un mécanisme anaphylactique allergique. Ce double dosage de la tryptase est primordial pour distinguer une réaction anaphylactique d'une réaction vagale.

Cet examen est réalisé avec le réactif ImmunoCAP® (Thermofisher), qui permet de doser sans distinction les monomères et tétramères. Le seuil statistique de positivité a longtemps été fixé à 11,4 μ g/L (correspondant au 95^e percentile d'une population normale) (84). Ce seuil a été abaissé en 2022, et est dorénavant à 8,4 μ g/L (85).

Une tryptasémie basale > 5 μ g/L augmente fortement le risque de réaction sévère après une piqûre d'hyménoptère (86).

Les valeurs basales sont très variables d'un individu à un autre. Elles sont notamment plus élevées chez le nourrisson de moins de 3 mois, la personne âgée de plus de 80 ans, l'homme obèse, l'insuffisant rénal, le coronarien aigu, et dans un contexte d'infection chronique à helminthe. (85)

Une élévation de la tryptasémie basale doit faire évoquer une alpha-tryptasémie héréditaire ou un désordre mastocytaire, un bilan complémentaire s'avère ainsi nécessaire.

I.3.7. Histaminémie

Le dosage de l'histaminémie n'est plus réalisé dans la pratique courante.

En effet, son acmé est atteinte durant la demi-heure suivant le contact avec l'allergène. Ce pic précoce et la présence de faux-positifs rendent son dosage délicat (64).

L'histaminémie n'est d'ailleurs pas remboursée, contrairement au dosage de la tryptase.

I.3.8. Test de provocation

En allergologie, le test de provocation est le gold standard pour démontrer une réaction d'hypersensibilité. Il consiste à introduire en milieu hospitalier l'allergène suspecté, afin de mettre en évidence ou non une réaction allergique.

Dans le cadre de l'allergie aux venins, le test de provocation pose un problème éthique majeur, du fait de sa dangerosité et de son risque de sensibilisation.

Parfois réalisé par certaines équipes à l'étranger, il n'est pas reconnu dans la démarche diagnostique, et doit être réservé à l'étude de l'efficacité de l'immunothérapie allergénique. Il n'est pas réalisé en France (87,88).

I.4. Traitements

I.4.1. Mesures prophylactiques et prévention primaire

Le sujet allergique doit être en possession d'une carte faisant mention de sa pathologie. Une trousse d'urgence doit être prescrite dès la première réaction non locale après piqûre d'hyménoptère. Celle-ci est composée d'un antihistaminique, d'un bronchodilatateur de type bêta-2-mimétique de courte durée d'action et d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline. Les corticoïdes n'ont pas d'intérêt dans la phase aiguë et ne préviennent pas le risque de réaction biphasique, c'est pourquoi leur prescription n'est pas consensuelle (89,90). L'usage de ces traitements sera détaillé plus loin.

Une fiche conseil doit également être remise au patient avec la conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique (Annexe 3). L'éducation thérapeutique est un temps nécessaire à dédier au patient, et il conviendra au médecin de s'assurer régulièrement que le patient connaît la procédure en cas de piqûre et sait manipuler les différents dispositifs.

	EPIPEN®	ANAPEN®	JEXT®	EMERADE®
Dosage (mg)	0,15/0,30	0,15/0,30/0,50	0,15/0,30	0,15/0,30/0,50
Longueur d'aiguille (mm)	12,5 (0,15 mg) 15,5 (0,30 mg)	7,5	15	16 (0,15 mg) 23 (0,30 et 0,50 mg)

Figure 14 - Stylos auto-injecteurs d'adrénaline disponibles en France

De plus, des consignes de prudence doivent être mises en place : éviction des repas à l'extérieur, éviction des parfums, des vêtements colorés. Les vêtements doivent être couvrants, il faut éviter de passer près des ruches et de faire des mouvements brusques à proximité des insectes. Il n'existe aucun produit répulsif contre les hyménoptères.

I.4.2. Traitement de la crise

En cas de piqûre, il est nécessaire de retirer le dard au plus vite (si piqûre d'abeille), à l'aide du plat de la lame d'un couteau. En effet, l'utilisation d'une pince pourrait expulser le venin contenu dans le sac à venin. L'application d'une source de chaleur (flamme de briquet, bout incandescent d'une cigarette...) pendant une minute inactive le venin. Cependant le risque de brûlure est élevé.

À l'inverse, l'application de glace immédiatement après la piqûre conserverait le venin et augmenterait sa durée d'action (10).

Réaction locale :

En cas de réaction locale, il est toutefois possible d'appliquer de la glace quelques heures après la piqûre pour limiter l'inflammation et d'associer à cette mesure un traitement conventionnel par un antihistaminique afin de limiter le prurit.

Réactions loco-régionales :

Les RLR peuvent nécessiter l'association d'un antihistaminique et de corticoïdes oraux (à la posologie de 0,5-1mg/kg d'équivalent prednisone) durant quelques jours.

Réactions systémiques :

En cas de réaction systémique, le traitement va dépendre de la sévérité de celle-ci. Elle peut être déterminée à l'aide des classifications de Müller et de Ring et Messmer (Tableaux 4 et 5).

- Une réaction légère peut être prise en charge par un traitement antihistaminique plus ou moins associé à un corticoïde (non consensuel).
- Une réaction modérée avec un bronchospasme peut être prise en charge par un bronchodilatateur de type bêta2-mimétique en aérosol-doseur, associé à un traitement antihistaminique et corticoïde.
- En cas de réaction sévère, avec une gêne respiratoire et des signes de défaillance hémodynamique, l'utilisation de l'adrénaline est primordiale pour son action vasoconstrictrice et bronchodilatatrice. Elle ne doit pas être retardée par la prise d'un antihistaminique ou de corticoïdes. Elle est administrée par voie intra-musculaire à la posologie de 10 μ g/kg en une seule injection. Les stylos auto-injecteurs permettent une prise en charge rapide et sécuritaire, y compris par les non-soignants. La voie intraveineuse peut être utilisée en milieu hospitalier sous surveillance cardiologique. (91)

En cas d'utilisation de l'adrénaline, les secours doivent être appelés pour un transfert en milieu hospitalier. La surveillance après une anaphylaxie est habituellement de 6 à 24 heures selon la gravité de la réaction.

I.4.3. Traitement de fond : immunothérapie allergénique

Les premiers essais d'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères remontent à 1925, et la première immunothérapie utilisant des extraits purs de venins date de 1974, par Lichtenstein et son équipe (92). L'ITA permet de traiter avec une efficacité durable des patients allergiques, grâce à une voie de réalisation identique à celle de l'exposition.

La revue systématique de l'EAACI confirme à partir d'une dizaine d'études la réduction du risque d'anaphylaxie après une nouvelle piqûre, et l'amélioration de la qualité de vie (93).

I.4.3.1. Mécanismes immunologiques

Pour saisir les mécanismes de l'immunothérapie, il est essentiel de comprendre comment fonctionne l'allergie aux venins. Pour rappel, après la première exposition, les cellules T helper de type 2 (Th2) produisent des interleukines 4 et 13. Les signaux de danger vont augmenter la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B.

Lors de la réexposition, les IgEs vont se fixer sur l'allergène, et ce complexe va se lier via le récepteur FcεRI sur la surface des basophiles et des mastocytes. L'allergène va également être présenté aux lymphocytes T via les CPA, ce qui va induire la production de médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, la tryptase, les prostaglandines et leucotriènes, et les cytokines. Ceci aboutit à l'hypersensibilité de type I.

L'immunothérapie a pour objectif d'abolir cette hypersensibilité, en modifiant la reconnaissance de l'allergène.

L'exposition régulière à une faible dose de l'allergène permet une modification de la réponse inflammatoire, qui devient un mécanisme Th1 plutôt que Th2. Ceci modifie la réponse des lymphocytes B qui vont augmenter la production d'immunoglobulines, notamment les IgG4 spécifiques. C'est cette augmentation des IgG4 et d'autres facteurs encore méconnus qui inhiberait la dégranulation induite par la fixation des IgEs, en entrant en compétition avec les IgEs.

Les mécanismes immunologiques sont biphasiques :

Protection à court terme :

Il a été établi qu'une protection apparaît dès les premières injections d'immunothérapie (94,95). Les mécanismes sont encore inexpliqués, mais il existe plusieurs hypothèses :

Tout d'abord, durant la phase de rush/ultra-rush, on observe la réduction de l'expression du FcεRI. La diminution de ce récepteur, positionné sur les basophiles et mastocytes, entraînerait une baisse de la dégranulation.

Il a également été proposé qu'une libération au coup par coup, inférieure au seuil de l'anaphylaxie, d'histamine et de leucotriènes diminuerait la quantité de médiateurs dans les granules intracellulaires. Cela induirait donc une modification du seuil d'activation des mastocytes et basophiles (96).

Durant les premiers jours d'ITA, Bussman et *al.* décrivent également une augmentation de l'apoptose des monocytes, ce qui aurait un effet immunosuppresseur sur les lymphocytes T (97). De plus, ils ont mis en évidence une augmentation de l'IL-10, qui inhibe les lymphocytes T effecteurs.

Par ailleurs, durant la phase précoce, on observe une augmentation des immunoglobulines « bloquantes » IgA, IgG1 et IgG4. Celles-ci peuvent entrer en compétition avec les IgEs, et diminuer la fixation de celles-ci au FcεRI, ce qui limite la dégranulation des basophiles et mastocytes. Les IgG4 diminueraient d'ailleurs la production d'IgEs en bloquant les récepteurs FcγRIIb sur les lymphocytes B (98–100).

Protection à long terme :

Il a été observé une diminution du seuil d'activation des basophiles et de la réactivité du TAB en fin de désensibilisation. La présence des IgG, en supprimant l'activité du récepteur majeur FcεRI, inhiberait l'activation des basophiles.

La désensibilisation est aussi associée à une légère diminution de la tryptasémie basale, indiquant une diminution de la fonction mastocytaire (101).

Durant l'ITA, le taux de lymphocytes T régulateurs CD4+ augmente, ce qui augmente la production d'IL-10, supprime la production d'IgE et induit la production d'IgG4 spécifiques.

Le taux d'IgEs ne prédit pas la sévérité d'une éventuelle réaction, mais plutôt sa probabilité (102). Durant l'ITA, on note une diminution du taux d'IgEs. Ce déclin, plutôt que l'activité inhibitrice du sérum, jouerait un grand rôle dans la désensibilisation au long terme (95).

Les mécanismes immunologiques de l'ITA n'étant pas résolus, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur prédisant l'efficacité de celle-ci. Plusieurs études suggèrent que le taux d'IgG serait prédictif du risque de réaction systémique après une piqûre.

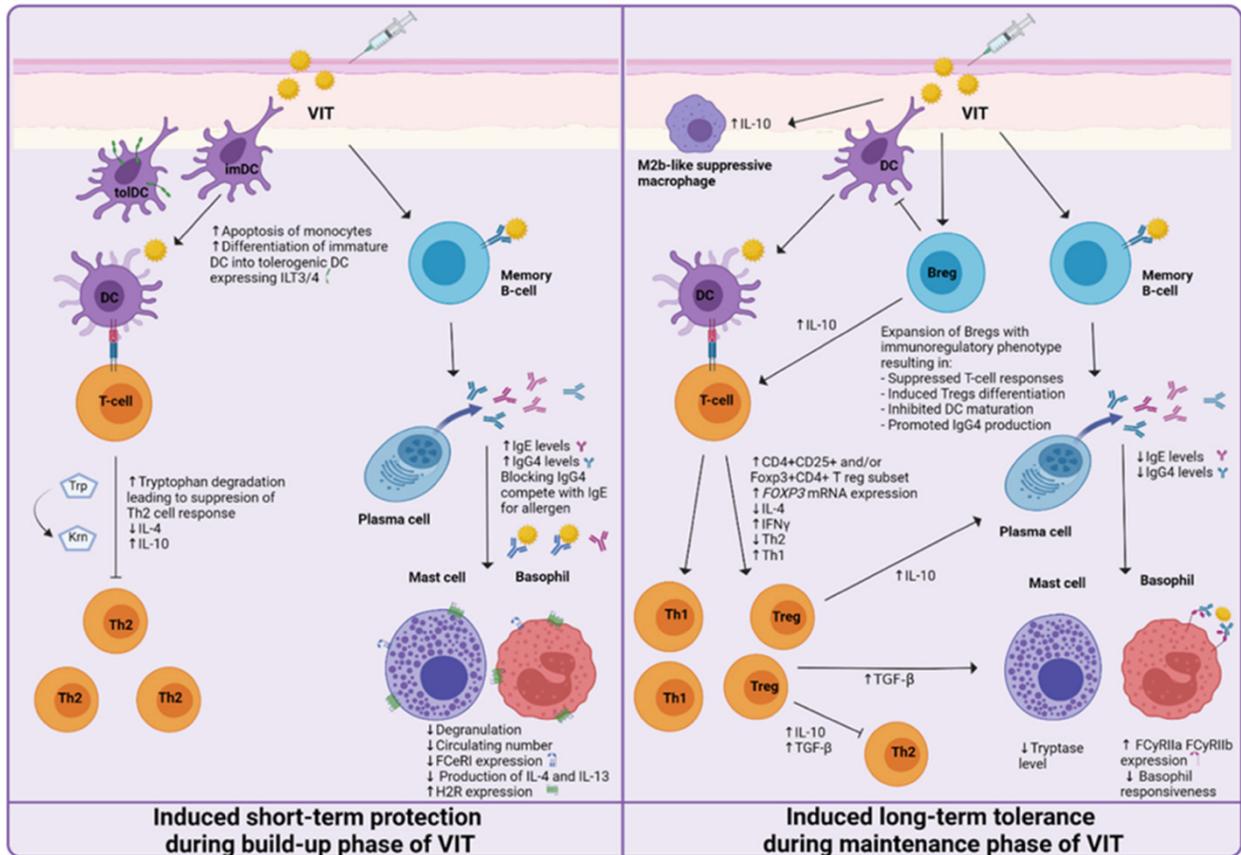


Figure 15 - Mécanismes proposés pour induire une tolérance lors de l'ITA. La protection à court terme semble être établie par la production d'IgG bloquants et la désensibilisation des mastocytes et basophiles. La protection à long terme est atteinte grâce à la diminution de réponse des basophiles, le passage d'un mécanisme immun Th2 à Th1, et la génération de lymphocytes B et T régulateurs.

Source : Demsar Luzar et al. Cells 2021

I.4.3.2. Indications

L'indication majeure de l'ITA est l'antécédent de réaction sévère après piqûre (grades III et IV selon Ring et Messmer), avec un bilan allergologique cutané et biologique positif.

On observe parfois un bilan négatif : c'est le cas notamment lorsque la réaction est ancienne, et qu'il existe une diminution voire une perte de la sensibilité. *A contrario*, il peut être négatif s'il est réalisé trop précocement, durant la période réfractaire.

Dans ces deux cas, le bilan allergologique doit être réitéré.

Les réactions modérées (grades I et II) avec un bilan allergologique positif méritent une discussion concernant l'intérêt de l'ITA, notamment en fonction de l'exposition, d'un éventuel désordre mastocytaire ou d'anxiété retentissant sur la qualité de vie.

L'ITA n'est pas proposée aux patients ayant présenté une réaction locale, une réaction d'envenimation, ou après une découverte fortuite de sensibilisation à un hyménoptère sans symptômes allergiques. De plus, elle n'est pas proposée aux patients ayant présenté une réaction retardée ou semi-retardée, non médiée par les IgE. Un bilan allergologique n'est d'ailleurs pas conseillé dans ces cas-là.

L'ITA est contre-indiquée en cas de maladie auto-immune active ou de pathologie néoplasique active. Elle ne doit pas être débutée durant une grossesse.

Les bêtabloquants et les IEC ne sont pas recommandés durant l'ITA, mais ils peuvent être maintenus durant la désensibilisation en fonction du rapport bénéfice-risque (10).

I.4.3.3. Extraits de venins

Les extraits de venins utilisés pour l'ITA sont les mêmes que ceux utilisés pour les tests cutanés. Depuis quelques années, la France subit des tensions récurrentes sur la disponibilité des extraits de venins (103) :

En 2018, une mise aux normes par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a engendré l'arrêt de la production des extraits de venins produits par le laboratoire Stallergenes Greer. Ce soudain manque d'approvisionnement a entraîné l'autorisation temporaire d'importation d'extraits américains, du laboratoire Jubilant Pharma (firme Jubilant Hollister Stier - JHS). Depuis, l'approvisionnement français dépend toujours de ce laboratoire. Les extraits importés sont distribués par le laboratoire Stallergenes Greer.

Les extraits JHS bénéficient donc de l'exclusivité du marché. Cependant, le laboratoire américain fait également face à des pénuries d'approvisionnement, ce qui engendre un retentissement mondial.

Le laboratoire ALK produit des extraits de venins disposant de l'AMM, mais n'étant pas encore commercialisés.

Cette dépendance aux extraits américains implique une modération quant à la prescription de l'ITA. En effet, les produits ne sont disponibles que dans certains centres hospitaliers, ce qui diminue l'adhésion au traitement des patients habitant loin de ces centres ou rencontrant des difficultés de déplacement.

Les venins disponibles sont, comme pour les tests cutanés, les venins de guêpe *Vespula* (mélange d'extraits de venins de *Vespula*), de guêpe *Poliste* (mélange d'extraits de venins de *Poliste* américaines, présentant une forte allergénicité croisée avec les *Poliste* européennes) et d'abeille, sous 2 formes : flacons de 120µg et flacons de 550µg.

I.4.3.4. Protocole

Avant de débiter l'ITA, il est nécessaire d'avoir recours aux tests cutanés et au bilan biologique pour distinguer l'insecte piqueur. Hormis le cas des apiculteurs, il est parfois difficile d'identifier l'hyménoptère en cause, les sujets étant fréquemment sensibilisés à plusieurs venins.

L'équipe de Bilò a mis en évidence une double sensibilisation *Vespula* - *Poliste* dans plus de 50% des cas dans le sud de l'Europe, et propose un algorithme décisionnel en fonction des positivités des allergènes moléculaires et des tests d'inhibition (34) (Figure 12).

De plus, en raison des homologies structurales, une allergie au venin de frelon sera traitée avec le venin de guêpe *Vespula*, et une allergie au bourdon sera réalisée avec le venin d'abeille.

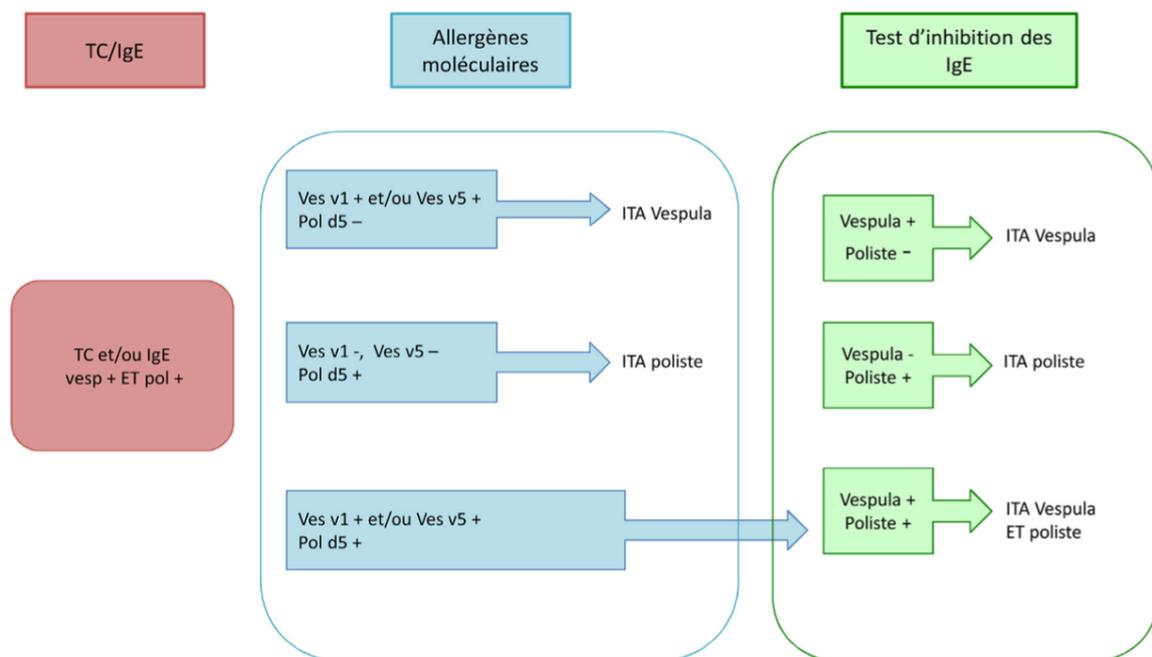


Figure 16 - Algorithme décisionnel en cas de double sensibilisation *Vespula*-*Poliste*, adapté de Bilò
Source : Roussel et al. 2022.

L'ITA est réalisée à l'aide d'une procédure en deux temps, consistant en une phase d'augmentation des doses et une phase de maintenance (104). Le but du traitement est d'atteindre une dose minimale d'entretien, fixée à 100µg de venin par injection.

Dans les cas de patients très exposés ou d'inefficacité (mise en évidence lors d'une nouvelle piqûre en cours d'ITA), la posologie peut être augmentée à 200µg de venin (34).

Le plus fréquemment, la technique utilisée est celle du rush ou de l'ultra-rush, permettant une augmentation des doses injectées en quelques heures/jours.

Après la phase d'augmentation des doses, l'EAACI recommande un renouvellement des injections de rappel toutes les 4 semaines la première année puis toutes les 6 semaines la deuxième année, et enfin par une injection toutes les 8 semaines dès la troisième année (104). Au total, l'ITA a une durée généralement fixée à 5 ans, mais nécessite certaines fois d'être poursuivie, ce que nous détaillerons plus loin.

I.4.3.5. Effets secondaires

Les injections initiales sont réalisées en milieu hospitalier. Lorsque la dose d'entretien est atteinte, les rappels peuvent être effectués par le médecin traitant. Une surveillance du patient doit toujours être effectuée durant les 30 minutes qui suivent l'injection, même en cas d'excellente tolérance.

La pratique de l'ITA n'est pas sans risque. Fréquemment, on observe une réaction érythémateuse locale associée à un œdème au point d'injection. Elle peut être prévenue par une prémédication par antihistaminique.

Selon une revue systématique Cochrane de 2012, les réactions secondaires sont plus fréquentes lors de la phase d'augmentation de la désensibilisation, mais aussi en cas d'âge élevé ou de gravité de la réaction initiale. De plus, les enfants semblent mieux tolérer le traitement que les adultes.

On observe plus fréquemment des effets indésirables en cas d'ITA au venin d'abeille (105).

En cas de réactions systémiques ou de difficulté à augmenter la posologie, il est possible d'associer à l'ITA une immunothérapie par un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE, l'OMALIZUMAB (106). Ce traitement est en revanche utilisé hors AMM dans cette indication.

Une posologie de 150mg tous les 15 jours de cet anti-IgE permet une meilleure tolérance. Il sera arrêté après atteinte de la dose d'entretien, mais peut être poursuivi mensuellement dans les cas les plus difficiles.

I.4.3.6. Arrêt de l'immunothérapie allergénique

Il est admis qu'une immunothérapie doit être maintenue au moins 3 ans. Elle est généralement arrêtée au terme de 5 ans.

Le meilleur critère d'efficacité est la réaction du patient en cas de nouvelle piqûre accidentelle au cours de l'ITA. La négativation des tests cutanés est également un excellent critère d'efficacité de l'ITA. Ce paramètre est peu fréquent, et on observe plutôt une diminution de

leur réactivité (107). La baisse du taux d'IgE spécifiques est d'autant plus pertinente que le taux initial était élevé.

L'arrêt peut raisonnablement être proposé dès 3 ans d'ITA en cas de réaction initiale modérée et/ou de tests cutanés négatifs associés à des IgEs négatives.

En revanche, en cas de réaction initiale de grade III ou IV selon Ring et Mesmer, d'absence de modification du bilan allergologique, ou de réaction en cas de nouvelle piqûre, l'arrêt est repoussé à 5 ans. L'exposition du patient est également à prendre en compte.

L'ITA a démontré une efficacité dans 77-84% des patients traités avec du venin d'abeille, et 91-96% pour le venin de vespides (108,109).

Contrairement aux immunothérapies ciblant les pneumallergènes et les trophallergènes, l'ITA au venin semble garantir une protection à vie. En outre, malgré l'ITA, le patient aura pour consigne de garder une trousse d'urgence avec lui.

I.4.3.7. Cas particuliers des désordres mastocytaires

L'ITA est indispensable chez les patients atteints d'une allergie aux venins d'hyménoptères associée à un désordre mastocytaire ou une ATH, compte tenu du risque accru de réaction sévère. (110)

L'indication de l'ITA est d'ailleurs étendue aux patients avec une sensibilisation cutanée et/ou biologique, même en l'absence d'identification de l'insecte. En effet, une sensibilisation est un facteur de risque de développer une réaction sévère en cas de piqûre.

La prémédication à double dose d'antihistaminiques au cours de l'ITA est recommandée, du fait d'une moins bonne tolérance de ces patients (104). Il est également possible d'utiliser l'OMALIZUMAB.

Pour être certain de l'efficacité, des équipes recommandent d'utiliser une dose de maintien de 200µg à chaque injection. L'ITA sera maintenue à vie, toutes les 8 semaines (104).

I.5. Population pédiatrique

Les réactions aux venins d'hyménoptères sont moins fréquentes chez les enfants. Cette particularité est due notamment à la moindre exposition de ces derniers.

Cependant, les piqûres d'hyménoptères représentent la deuxième cause de réaction anaphylactique en pédiatrie, après les allergies alimentaires. La symptomatologie est généralement plus légère, avec des réactions principalement cutanées. Les signes de défaillance cardio-respiratoire sont rarissimes. L'allergie aux venins d'hyménoptères représente la 3^{ème} cause de mortalité par anaphylaxie, après les allergies alimentaires et médicamenteuses (Figure 7) (28).

Le bilan allergologique est le même que celui réalisé chez l'adulte.

L'ITA est conseillée en cas de RLR ou de réactions systémiques, associées à une sensibilisation mise en évidence avec le bilan allergologique. Cependant, en cas de réaction initiale à type d'urticaire généralisée, l'ITA est discutée. En effet, l'étude prospective de Golden et *al.* a mis en évidence un risque de 10% de réaction systémique en cas d'urticaire (111). Cependant, l'indication devra être discutée en fonction de la distance de l'habitation de l'enfant d'un centre hospitalier, de son exposition, et de la capacité de son école à utiliser la trousse d'urgence. D'ailleurs, la réalisation d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est obligatoire en cas d'allergie chez l'enfant, et permet la bonne compréhension de l'utilisation de la trousse d'urgence. Un exemple de PAI est représenté dans l'Annexe 7.

Il n'y a pas de consensus concernant l'âge minimal pour débiter une ITA aux venins d'hyménoptères, cependant, en règle générale, elle est réalisée dès l'âge de 5 ans avec le même protocole que celui utilisé chez l'adulte.

Ce traitement semble plus efficace chez la population pédiatrique et réduit rapidement le risque de réaction systémique future (112). Le risque d'échec de l'ITA est d'environ 2%, et les réactions fatales sont rarissimes (67).

I.6. Pratique au C.H.U. de Limoges

I.6.1. Bilan allergologique

À l'issue de la première consultation, qui permet de réaliser l'interrogatoire, d'identifier le type de réaction et l'insecte responsable, nous déterminons le bilan allergologique le plus approprié. De plus, la consultation est un moment primordial pour réaliser l'éducation thérapeutique et prescrire la trousse d'urgence.

Le patient est convoqué une demi-journée en hôpital de jour (HDJ) pour la réalisation du bilan allergologique.

Les IDR sont associées à des prick-tests témoins, avec un témoin positif à base d'histamine et un témoin négatif constitué de sérum physiologique. En cas de non-significativité des témoins, le test n'est pas réalisé. Les IDR sont réalisées en débutant par la concentration de 0,00001 μ g/mL (10^{-5}). En cas de négativité, la concentration est augmentée avec un facteur 10, jusqu'à la dernière dilution de 0,1 μ g/mL (10^{-1}). Le venin n'est pas injecté en concentration pure pour limiter les faux-positifs.

Lorsque l'hyménoptère en cause est douteux, les 3 venins disponibles sont testés. En revanche, si l'insecte est connu, les tests sont réalisés pour l'espèce en cause (deux guêpes ou abeille seule). Une prise de traitement par bêtabloquant ou IEC ne contre-indique pas la réalisation des IDR.

Les tests cutanés sont complétés par le dosage des IgE spécifiques pour les venins totaux et de la tryptasémie basale.

Le TAB par cytométrie en flux est réalisé au C.H.U. de Limoges. Il est prescrit systématiquement lors du bilan allergologique, et est ciblé en fonction de l'insecte en cause.

En cas de double positivité, un test d'inhibition est réalisé, associé à la recherche des différents recombinants du venin. Ce test n'est pas standardisé, il est utilisé au laboratoire de Limoges dans une finalité de recherche. Il permet de différencier une réaction croisée entre deux insectes d'une double sensibilisation.

À la suite de ce bilan, le dossier est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Après avis allergologique et immunologique, l'ITA peut être proposée.

I.6.2. Mise en place de l'immunothérapie

À Limoges, nous utilisons un protocole d'ultra-rush, se déroulant en ambulatoire, d'une durée de plusieurs heures.

Après la mise en place d'une voie d'abord périphérique, différentes injections sont réalisées à intervalles de 30 minutes :

- Venin de vespidé

Dans le cas d'une immunothérapie au venin de guêpe *Vespula* ou *Poliste*, le patient recevra 6 injections, avec une posologie croissante, respectivement dosées à 0,1µg, puis 1µg, 10µg, 20µg, 30µg puis 40µg.

Par la suite, il reviendra 15 jours après l'ultra-rush pour réaliser 2 injections de 50µg. Enfin, il reviendra à J45 pour réaliser 1 injection à la posologie maximale de 100µg.

Les rappels seront ensuite espacés toutes les 4 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 6 semaines.

- Venin d'apidé

Lors d'une ITA au venin d'abeille, il recevra 4 injections, d'abord à 1µg, puis 5µg, 10µg et 20µg.

Contrairement au protocole des vespidés, le patient reviendra ensuite à J15, J21 et J36, pour augmenter la posologie jusqu'à 150µg. Les rappels seront organisés de la même manière que pour les ITA aux guêpes.

- Double désensibilisation

En cas de double désensibilisation Vespula / Poliste, le premier ultra-rush sera réalisé avec le venin de Vespula, sans changement de protocole, puis le patient reviendra à J8 pour réaliser l'ultra-rush avec le venin de Poliste.

Puis le protocole sera similaire aux précédents avec la réalisation à J15 puis J45 des injections.

Des exemples de ces protocoles sont rapportés dans les Annexes 4 et 5.

Durant les 6 premiers mois, le suivi est réalisé au C.H.U. de Limoges, par la suite il pourra être effectué dans un autre centre hospitalier. Les doses sont espacées toutes les 4 semaines durant la première année puis toutes les 6 semaines.

I.6.3. Arrêt de l'immunothérapie : dosage des facteurs bloquants

L'arrêt est discuté au bout de 5 ans d'ITA. Tout d'abord, le bilan allergologique est réitéré, puis le dossier est discuté en RCP.

Le facteur principal motivant l'arrêt est la symptomatologie en cas de nouvelle piqûre au cours de l'ITA, en comparaison à la réaction clinique initiale :

- Lorsque le patient a présenté une simple réaction locale lors d'une nouvelle piqûre, l'ITA est arrêtée. En revanche, en cas de réaction plus sévère, l'arrêt est repoussé d'un an au moins, jusqu'à la réalisation d'un nouveau bilan.
- En outre, si le patient n'a pas été repiqué, nous utilisons les résultats des tests cutanés et biologiques : une diminution de la réactivité cutanée et des taux d'IgEs associée à une moindre réactivité du TAB par rapport au bilan initial motive l'arrêt.

De plus, d'après la littérature, lors d'une ITA, on observe l'augmentation du taux d'IgG (principalement les sous-types IgG4 et IgG1) et d'IgA, qui modifie la réponse immunitaire en diminuant l'activation des basophiles, par immuno-capture de l'allergène et co-agrégation des récepteurs à IgE (95,98–100).

Depuis quelques années, le Centre de Biologie et Recherche en Santé (CBRS) du CHU de Limoges réalise un protocole de dosage de « facteurs bloquants » (FB) à l'aide de la cytométrie en flux. Ce protocole permet le calcul d'un pourcentage d'inhibition, par le sérum du patient, de la dégranulation des PNB d'un sujet fortement sensibilisé au venin incriminé.

Pour arriver à ce résultat, un TAB est tout d'abord réalisé avec du sang total d'un sujet allergique (témoin positif), qui sera donc fortement activé. Ce TAB est renouvelé, en ajoutant cette fois le sérum du patient désensibilisé. Si ce dernier contient des facteurs bloquants (anticorps *a priori* composés d'IgG et d'IgA), ceux-ci vont inhiber la réaction des PNB. Par la suite, ces deux tests seront comparés, et l'analyse de leur différence d'inhibition permettra

d'aboutir à un chiffre exprimé en pourcentage, représentant le taux de facteurs bloquants (ce protocole est détaillé dans l'Annexe 8).

Les résultats sont interprétés comme suit :

- Résultat < 70% : négatif
- 70% < résultat < 90% : faiblement positif
- 90% < résultat < 95% : moyennement positif
- Résultat > ou = 95% : fortement positif

En pratique, l'ITA est arrêtée si une amélioration nette de la symptomatologie comparativement à la réaction clinique initiale est mise en évidence en cas de nouvelle piqûre. Cette prise de décision prend également en compte la diminution de la réactivité du bilan allergologique.

En cas de doute concernant les résultats du bilan allergologique, ou lorsque le patient ne s'est pas fait de nouveau piquer, des facteurs bloquants fortement positifs sont un paramètre que nous prenons en compte pour arrêter l'ITA :

- Ainsi, si le bilan cutané et biologique est peu modifié et que les FB sont inférieurs à 95%, nous allons poursuivre la désensibilisation 1 an de plus avant de réitérer le bilan.
- Si le bilan cutané et biologique montre une diminution de la réactivité et que le patient ne s'est pas fait piquer de nouveau, la positivité des FB serait un critère supplémentaire pour motiver l'arrêt.

Cependant, ce protocole n'est pas consensuel, et peu appliqué dans les autres centres français. Aucune étude n'a encore utilisé les FB seuls comme critère d'arrêt de l'ITA.

Le test d'inhibition du TAB est un test fonctionnel, qui ne permet pas de préciser l'isotype exact des immunoglobulines impliquées dans cet état de tolérance. Il s'agit probablement de tous les isotypes décrits à des taux différents : IgG4, IgA voire IgG1. En partant de cette hypothèse, l'augmentation des facteurs bloquants serait ainsi prédictive de l'efficacité clinique de l'immunothérapie allergénique.

Notre travail étudiera la pertinence de ce dosage biologique dans la décision d'arrêt d'une ITA aux venins d'hyménoptères.

II. Matériel et méthodes

II.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique. Les patients ayant bénéficié d'une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au C.H.U. de Limoges ont été sélectionnés (Hôpital Mère-Enfant de Limoges pour l'effectif pédiatrique).

II.2. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients ayant bénéficié d'une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au C.H.U. de Limoges ;
- Patients ayant bénéficié d'un dosage de facteurs bloquants à l'arrêt ou à distance de l'arrêt de l'immunothérapie.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une durée d'immunothérapie allergénique inférieure à 5 ans ;
- Un bilan allergologique incomplet (IDR + IgE avant et après ITA).

II.3. Données recueillies

Nous avons recueilli les données relatives au contexte professionnel et médical de nos patients :

- Données démographiques : sexe, âge lors de la première consultation en allergologie, profession à risque ;
- Antécédents médicaux : HTA, maladie auto-immune, asthme, BPCO, atopie, cardiopathie, mastocytose, diabète, cancer ;
- Données médicales : réaction initiale après piqûre (selon la classification de Ring et Messmer), type de venin utilisé pour l'ITA, date de début et date de fin de l'ITA, résultats des tests cutanés avant l'ITA, à l'arrêt de cette dernière et les années suivantes l'arrêt, présence d'une nouvelle piqûre durant ou après l'ITA et si oui réaction clinique engendrée. Une attention a également été portée sur la tolérance de la désensibilisation.
- Données biologiques : valeurs des IgEs, des IgG4s et des TAB avant/après l'ITA, puis les années suivantes l'ITA, tryptasémie basale, taux de facteurs bloquants à l'arrêt de l'ITA puis les années suivantes.

II.4. Méthodes

Les IDR ont été réalisées en augmentant par dixième la dilution, en débutant à 0,00001mL (10^{-5}) et en terminant à 0,1mL (10^{-1}). Un témoin positif était réalisé en prick-test avec de l'histamine. L'IDR était lue 20 minutes après sa réalisation et la positivité était mise en évidence lorsque la taille de la papule était supérieure d'au moins 3mm par rapport à la papule initiale.

Le dosage des IgEs a été effectué par la technique ImmunoCAP. Les IgE prises en comptes sont celles réalisées sur venin total, lors du bilan initial, à l'arrêt de l'ITA, puis les années suivants l'arrêt si le patient a maintenu son suivi.

Les IgG4s ont été réalisées *a posteriori* par la technique ImmunoCAP. Lorsque les sérums des patients inclus étaient conservés dans la sérothèque du CBRS, les IgG4s ont été recherchées à l'initiation de l'ITA, à l'arrêt de l'ITA, puis durant le suivi après l'arrêt.

La tryptasémie prise en compte était la tryptasémie basale, réalisée lors du bilan initial.

Les TAB étaient réalisés selon le protocole du CBRS de Limoges. Le TAB était considéré comme ininterprétable lorsque les témoins d'activation positifs n'activaient pas au moins 5% des polynucléaires basophiles. Ces différents résultats étaient interprétés à l'aide d'un algorithme permettant de calculer une aire sous la courbe (AUC). Le test est considéré positif à partir d'une AUC > 300. Les TAB utilisés étaient ceux du bilan initial puis du bilan au terme de l'ITA.

Les TAB étaient divisés en classes :

- AUC < 300 : négatif
- 300 > AUC < 3 000 : faiblement positif
- 3 000 > AUC < 10 000 : moyennement positif
- AUC > 10 000 : fortement positif

Les facteurs bloquants étaient réalisés selon le protocole du CBRS. Comme détaillé précédemment, ils étaient classés en fonction du pourcentage d'inhibition :

- Résultat < 70% : négatif
- 70% < résultat < 90% : faiblement positif
- 90% < résultat < 95% : moyennement positif
- Résultat > ou = 95% : fortement positif

II.5. Objectifs

II.5.1. Objectif principal

Notre objectif principal était de déterminer si le taux de facteurs bloquants au terme d'une ITA était prédictif de l'efficacité de celle-ci.

Le critère de jugement utilisé était la présence d'une réaction anaphylactique (grade I à IV selon Ring et Messmer) en cas de nouvelle piqûre après l'arrêt de l'ITA.

II.5.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Décrire les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une ITA au CHU de Limoges, en prenant en compte notamment leur âge, leur sexe, leur profession ainsi que la réaction initiale ;
- Décrire le taux de tryptasémie basale des patients allergiques aux hyménoptères pris en charge pour une ITA ;
- Décrire l'évolution des facteurs cliniques (IDR) et biologiques (IgE, TAB) entre l'initiation d'une ITA et son arrêt en fonction du type d'hyménoptères ;
- Évaluer la corrélation entre le taux de facteurs bloquants et la quantité d'IgG4s ;
- Effectuer un suivi du bilan allergologique à distance de l'arrêt de l'ITA.

II.6. Statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés par le logiciel R, version 4.2.1.

Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, médiane et écarts interquartiles (écart entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile, regroupant 50% des patients).

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test paramétrique du Chi-2 ou non paramétrique de Fisher si nécessaire.

Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test paramétrique de Student ou non paramétrique de Mann-Whitney en cas de distribution non normale.

Les corrélations ont été réalisées à l'aide du test paramétrique de Pearson, ou non paramétrique de Spearman en cas de de distribution non normale.

L'évolution des variables biologiques avant/après l'ITA est comparée à l'aide du test de Student pour séries appariées, ou du test de Wilcoxon apparié en cas de distribution non normale.

Les facteurs prédictifs de récidives à l'arrêt de l'ITA ont été étudiés à l'aide d'une régression logistique binomiale.

Les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 5% ($p < 0,05$).

Des indicateurs de performance ont été analysés pour certains marqueurs réalisés à l'arrêt de l'ITA, afin d'établir leur intérêt diagnostique en cas de rechute après nouvelle piqûre, à l'aide d'un tableau de contingence (tableau 8) :

- Sensibilité : probabilité du résultat positif d'un test parmi les patients ayant rechuté à en cas de nouvelle piqûre après l'arrêt de l'ITA. $Se = VP/(VP+FN)$
- Spécificité : probabilité du résultat négatif d'un test parmi les patients n'ayant pas rechuté en cas de nouvelle piqûre. $Sp = VN/(VN+FP)$
- Valeur prédictive positive : proportion des tests positifs qui correspond aux patients ayant réellement rechuté. $VPP = VP/(VP+FP)$
- Valeur prédictive négative : proportion des tests négatifs qui correspond aux patients n'ayant pas rechuté en cas de nouvelle piqûre. $VPN = VN/(VN+FN)$

Tableau 8 - Tableau de contingence

	Maladie présente	Maladie absente	Total
Test positif	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)	VP + FP
Test négatif	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	FN + VN
Total	VP + FN	FP + VN	T

L'analyse de ces résultats a été faite à l'aide d'une courbe ROC (Receiving Operating Characteristics) afin de déterminer le seuil pour lequel le test déterminerait la rechute en cas de nouvelle piqûre à l'arrêt de l'ITA. Le calcul de l'aire sous la courbe (Area Under Curve = AUC) a permis d'identifier l'intérêt de ce test. Elle est significative lorsque $AUC \geq 0,5$.

III. Résultats

III.1. Résultats descriptifs de l'étude

Depuis 1985, 387 patients ont bénéficié d'une ITA au venin d'hyménoptère (guêpe *Vespula*, guêpe *Poliste* ou abeille) au CHU de Limoges. Parmi eux, 283 patients ont été prélevés à la recherche de facteurs bloquants : ces dosages ont été effectués à l'arrêt de l'ITA ou durant les années suivant l'arrêt, lors des visites de contrôle.

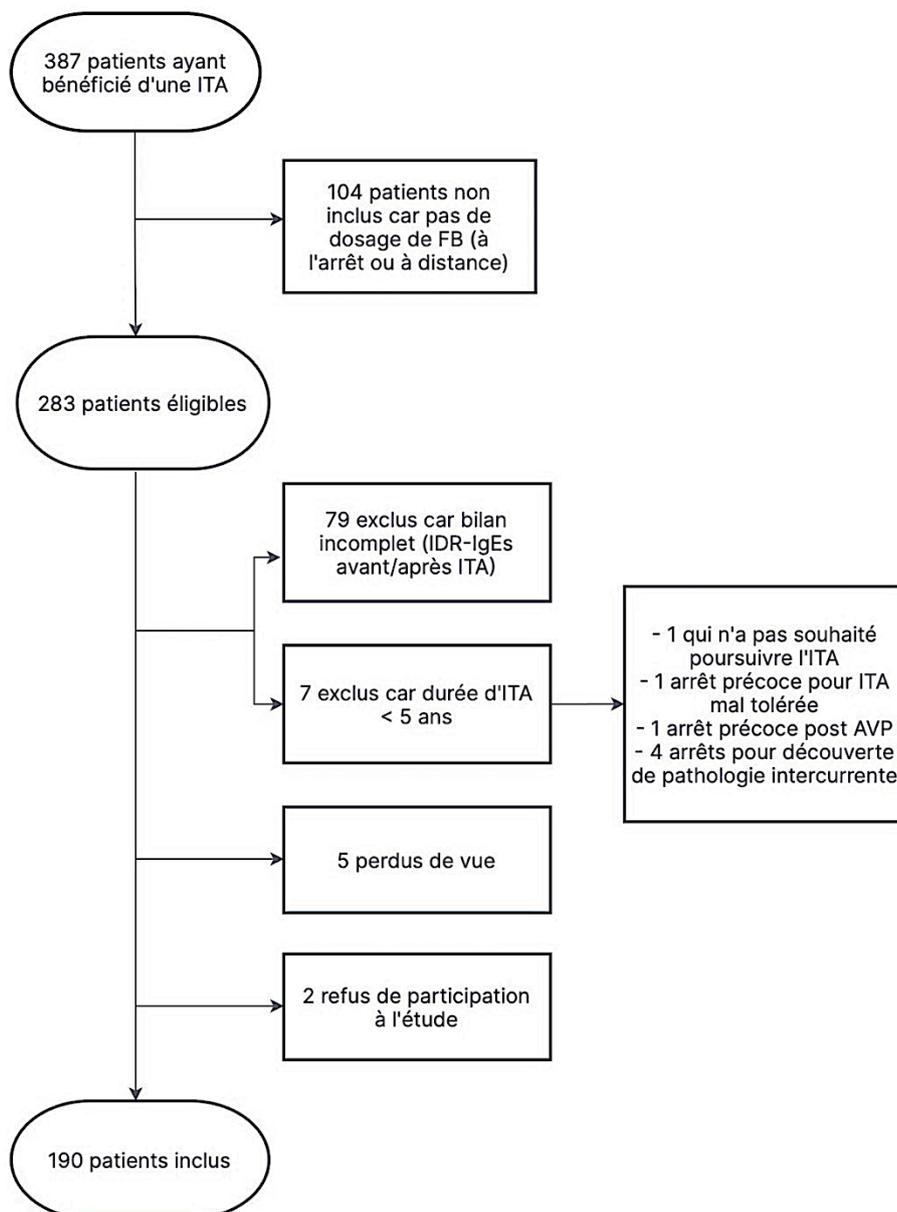


Figure 17 - Diagramme de flux

Durant la période d'étude, nous notons 5 perdus de vue, et 86 patients exclus pour un bilan allergologique incomplet et/ou une durée d'ITA inférieure à 5 ans. Parmi les ITA arrêtées précocement, 4 patients ont présenté des pathologies intercurrentes : un lymphome, un myélome, deux urticaires au froid. Deux patients ont refusé de participer à l'étude.

Au total, 190 patients ont été inclus.

III.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

La répartition de la population étudiée met en évidence une prédominance de l'ITA au venin de guêpe *Vespula*, avec environ 74% des patients de l'échantillon.

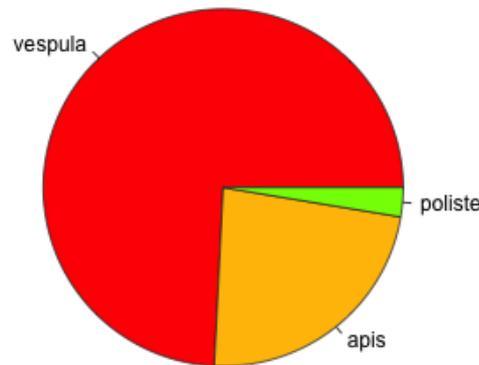


Figure 18 - Répartition des différentes ITA

Le tableau 9 contient la description des variables de l'échantillon. La désensibilisation au venin de guêpe *Vespula* a été réalisée chez 141 patients, celle au venin d'abeille chez 44 patients, et 5 patients ont bénéficié de l'ITA au venin de guêpe *Poliste*.

La population de l'échantillon était constituée de 64,7% d'hommes.

L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 48 ans. La population pédiatrique était représentée par 15 patients, avec un âge variant de 4 à 18 ans.

Au sein de notre population, 4 patients souffraient de mastocytose.

Nous ne notons pas de différence significative sur les données démographiques et médicales de notre échantillon.

Tableau 9 – Description des variables de l'échantillon (n = effectif)

	Vespula (n = 141)	Apis (n = 44)	Poliste (n = 5)	Total (n = 190)	p value
Sexe					0,401
Homme (%)	94 (66,7)	27 (61,4)	2 (40)	123 (64,7)	
Femme (%)	47 (33,3)	17 (38,6)	3 (60)	67 (35,3)	
Age moyen (min. ; max.)	49 (6 ; 72)	43 (4 ; 71)	51 (8 ; 70)	48 (4 ; 72)	0,209
Age médian [Q1, Q3]	52 [40, 61]	46.5 [33, 60]	60 [56, 60]	51,5 [38.3, 60.8]	
Antécédents					
Atopie (%)	13 (9,22)	5 (11,36)	1 (20)	19 (10)	0,484
Asthme (%)	4 (2,84)	1 (2,27)	0	5 (2,63)	1
BPCO (%)	1 (0,71)	1 (2,27)	0	2 (1,05)	0,452
Cardiopathie (%)	6 (4,26)	3 (6,82)	0	9 (4,74)	0,584
Diabète (%)	4 (2,84)	0	0	4 (2,11)	0,607
HTA (%)	20 (14,18)	5 (11,36)	1 (20)	26 (13,68)	0,659
MAI (%)	9 (6,38)	0	0	9 (4,74)	0,323
Cancer (%)	1 (0,71)	0	0	1 (0,53)	1
Mastocytose (%)	4 (2,84)	0	0	4 (2,11)	0,607
Traitement (βB⁻ ou IEC) (%)	2 (1,42)	0	0	2 (1,05)	1

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTA : hypertension artérielle ; MAI : maladie auto-immune ; βB⁻ : bêta-bloquant ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

III.1.2. Exposition à risque

La majorité des patients ne présentait pas d'exposition à risque. Cependant, 19% de notre échantillon avait une profession augmentant le risque de sensibilisation aux venins d'hyménoptères, ou une exposition conférée par leur loisir.

Parmi l'échantillon des ITA au venin d'abeille, 15 patients étaient apiculteurs (soit 34% de l'échantillon) et 8 étaient membres de la famille d'un apiculteur (soit 18%). Il n'y avait aucun apiculteur au sein de l'échantillon des ITA aux venins de guêpe, en revanche l'exposition principale était représentée par les agriculteurs.

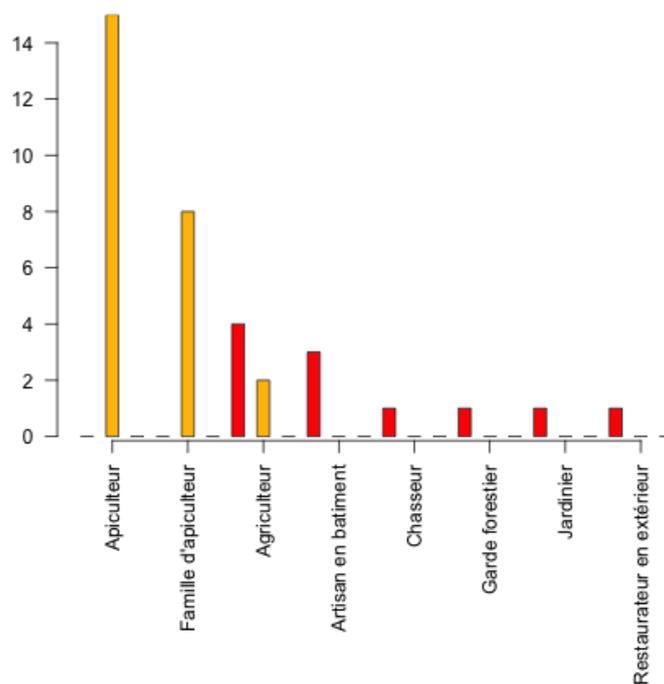


Figure 19 - Répartition des expositions à risque en fonction du venin

III.1.3. Réaction initiale

Au sein de notre échantillon, aucun patient n'a présenté d'arrêt cardio-respiratoire. La symptomatologie prédominante était l'urticaire généralisée, présente chez 92% des patients. De façon moins fréquente, 68% des patients se sont plaints d'une hypotension artérielle (cependant pas toujours objectivée), 43% d'un œdème oro-pharyngé, 12% de troubles digestifs, et 6% d'une réaction loco-régionale.

Le tableau 10 détaille la prévalence des signes cliniques en fonction de l'ITA. Nous ne notons aucune différence significative entre eux.

Tableau 10 - Répartition des signes cliniques

	Vespula (n = 141)	Apis (n = 44)	Poliste (n = 5)	Total (n = 190)	p value
Réaction loco-régionale (%)	9 (6,4)	3 (6,82)	0	12 (6,32)	1
Urticaire généralisée (%)	131 (92,9)	39 (88,6)	5 (100)	175 (92,11)	0,584
Œdème oro-pharyngé (%)	57 (40,4)	23 (52,3)	2 (40)	82 (43,16)	0,389
Troubles digestifs (%)	16 (11,4)	6 (13,6)	0	22 (11,58)	0,888
Hypotension artérielle (%)	102 (72,3)	24 (54,6)	3 (60)	129 (67,89)	0,07
Arrêt cardio-respiratoire (%)	0	0	0	0	

La réaction clinique initiale de chaque patient a été gradée à l'aide de la classification de Ring et Messmer. En raison de l'absence d'arrêt cardio-respiratoire, il n'y a pas de grade IV au sein de notre échantillon. Plus de la moitié des patients (52%) a présenté une réaction de grade III. Aucun patient n'a présenté de réaction locale.

La sévérité de la réaction initiale ne présente pas de différence significative selon l'hyménoptère en cause ($p = 0,479$).

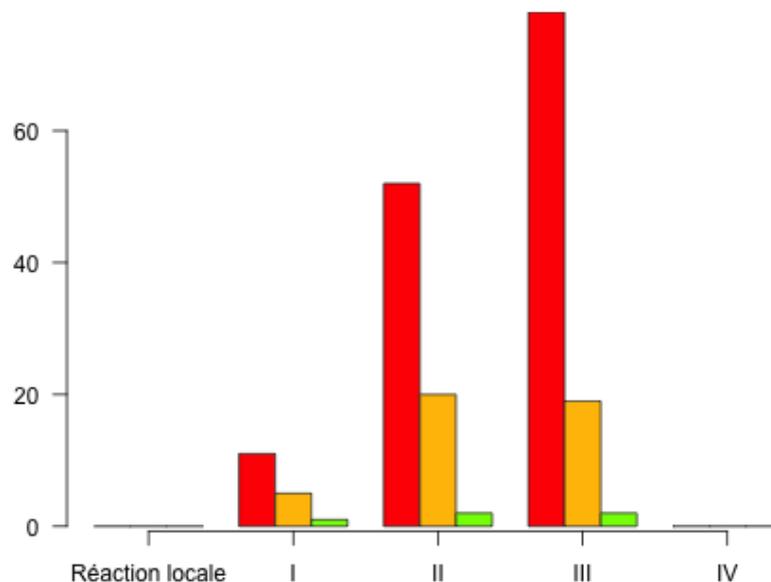


Figure 20 - Répartition de la sévérité clinique en fonction du type d'ITA

III.1.4. Bilan allergologique initial

III.1.4.1. Intradermoréactions

Selon l'hyménoptère en cause dans la sensibilisation, on note une différence significative de la réactivité des intradermoréactions ($p = 0,033$) :

Le venin d'abeille induit des réactions aux concentrations les plus faibles. Ainsi, environ 30% des IDR au venin d'abeille sont positives dès la dilution de 10^{-5} . Le venin de Vespula quant à lui présente des IDR positives principalement aux dilutions 10^{-1} et 10^{-2} . Ces résultats sont détaillés dans le tableau 11.

Tableau 11 - Répartition des intradermoréactions initiales en fonction de l'hyménoptère

	Vespula (n = 141)	Apis (n = 44)	Poliste (n = 5)	Total (n = 190)
10 ⁻⁵ (%)	16 (11,35)	13 (29,55)	0	29 (15,26)
10 ⁻⁴ (%)	16 (11,35)	8 (18,19)	1 (20)	25 (13,16)
10 ⁻³ (%)	31 (21,99)	10 (22,73)	2 (40)	43 (22,63)
10 ⁻² (%)	37 (26,24)	8 (18,19)	0	45 (23,68)
10 ⁻¹ (%)	39 (27,66)	5 (11,36)	2 (40)	46 (24,21)
Négatives	2 (1,41)	0	0	2 (1,05)

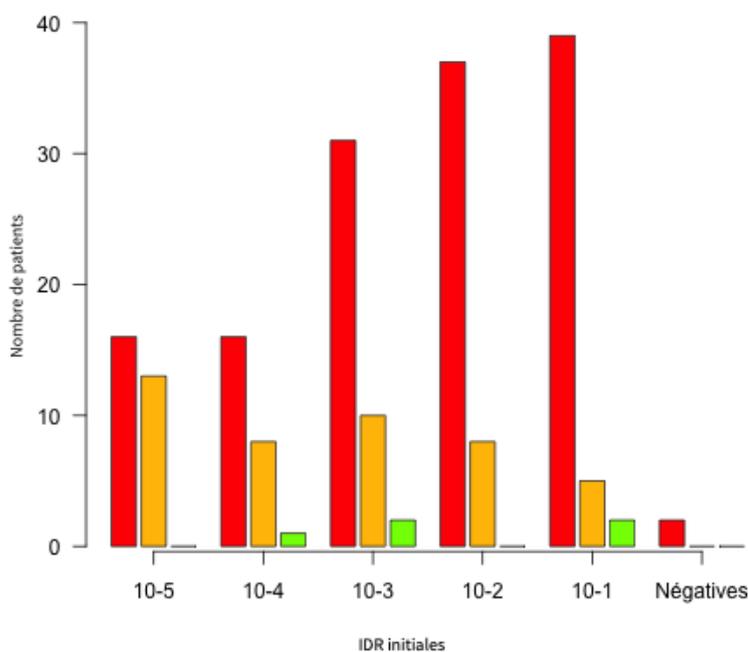


Figure 21 – Positivité des intradermoréactions lors du bilan initial selon le type d'hyménoptère

III.1.4.2. IgE spécifiques

Le dosage initial des IgE spécifiques pour chaque venin met en évidence une différence significative de celles-ci en fonction de l'hyménoptère ($p < 0,01$).

Les IgEs sont plus élevées pour le venin d'abeille, avec une médiane à 10,9kU/L contre 9,1kU/L pour le venin de guêpe Poliste et 4,4kU/L pour le venin de guêpe Vespula.

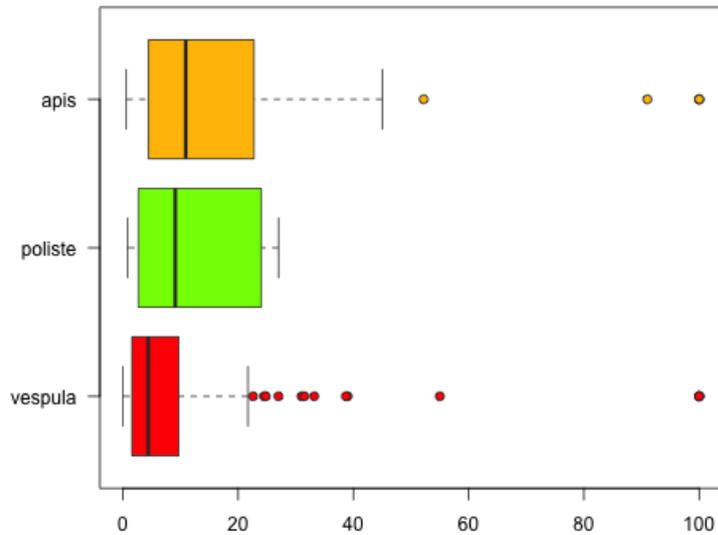


Figure 22 - Taux des IgEs (kU/L) initiales selon le type d'hyménoptère

III.1.4.3. Test d'activation des basophiles

Lors du bilan initial, 26 patients n'ont pas bénéficié de TAB (13,7%), et 45 patients avaient un TAB ininterprétable (23,7%). Il n'y a pas de différence significative de l'activation des basophiles en fonction de l'hyménoptère ($p = 0,439$). Toutefois, la majorité des patients (environ 30% d'entre eux) avait un TAB fortement positif.

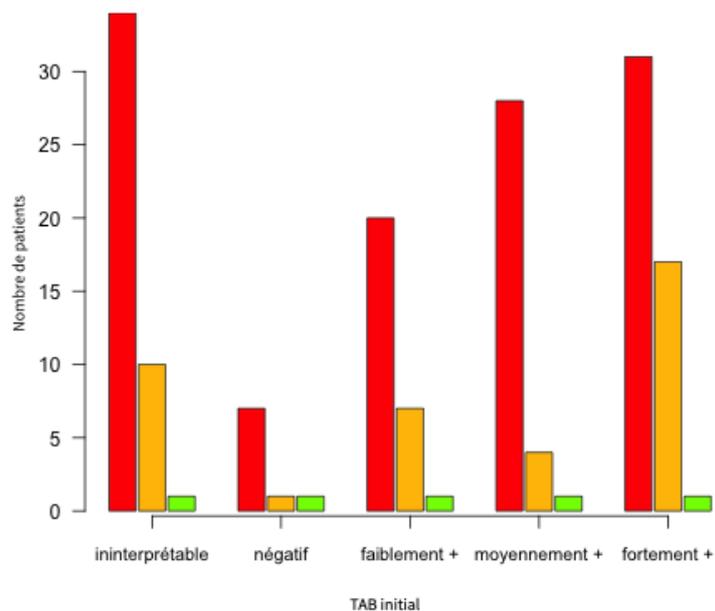


Figure 23 - Test d'activation des basophiles initial selon le type d'hyménoptère

III.1.5. IgG4 spécifiques

Le taux d'IgG4 spécifiques à l'initiation de l'ITA est une donnée manquante dans 94,2% des cas. Chez les 11 patients pour lesquels le dosage a été effectué, la médiane est de 0,5mgA/L pour une moyenne à 1,6mgA/L.

III.1.6. Tryptasémie

Le prélèvement de la tryptasémie n'a pas été réalisé chez ¼ des patients (48 patients soit 25,13%). On ne note pas de différence significative du taux de tryptase sérique selon l'hyménoptère incriminé ($p = 0,188$).

La médiane de la tryptase dans l'ensemble de l'échantillon est de 4,7 μ g/L, pour une moyenne à 6,29 μ g/L.

Par ailleurs, 4 patients de notre échantillon souffraient de mastocytose. Nous notons une différence significative du taux de tryptase sérique entre les patients ayant un désordre mastocytaire et les autres ($p = 0,001$). Les patients ayant une mastocytose avaient une tryptasémie médiane à 43,5 μ g/L pour une moyenne à 44,4 μ g/L.

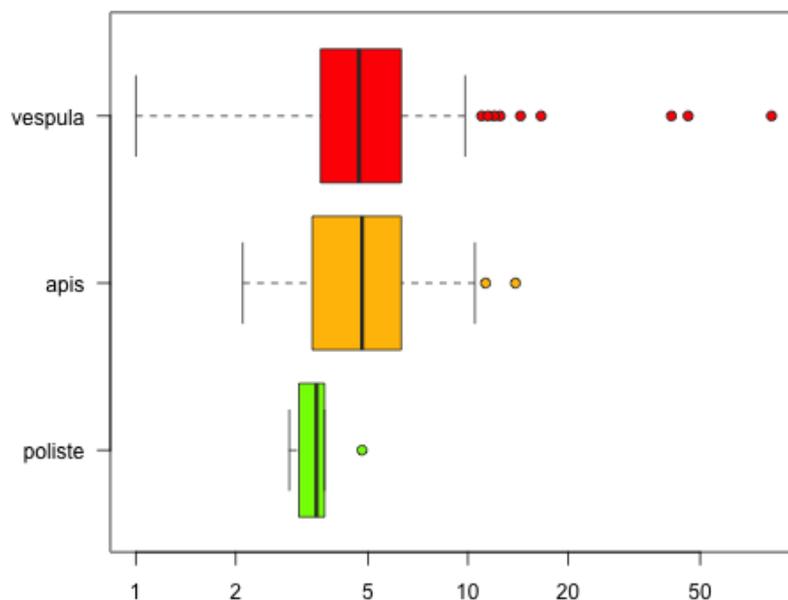


Figure 24 - Tryptasémie basale (μ g/L) en fonction de l'hyménoptère

III.1.7. Durée et tolérance de l'immunothérapie allergénique

La durée de l'ITA était similaire entre les différentes cohortes, avec une moyenne de 5,7 ans ($p = 0,939$).

82 patients ont bénéficié d'une ITA supérieure à 5 ans, avec une durée maximum de 12 ans. Parmi eux se trouvaient les 4 patients souffrant de mastocytose, avec des durées allant de 8 à 12 ans. Ces patients avaient demandé l'arrêt de l'ITA pour raisons personnelles.

Dans notre échantillon, 4 patients présentaient une mauvaise tolérance lors des injections (toux, urticaire, asthénie importante), et 1 patient a présenté à distance des séances d'ITA une hémiparésie de l'hémicorps gauche, non étiquetée malgré un bilan dans plusieurs centres hospitaliers.

III.2. Patients ayant bénéficié de l'immunothérapie allergénique au venin de guêpe *Vespula*

III.2.1. Caractéristiques

La cohorte ayant bénéficié d'une ITA au venin de guêpe *Vespula* représente la majorité de la population incluse, environ $\frac{3}{4}$ de celle-ci.

L'âge médian était de 49 ans et 6 patients représentaient la population pédiatrique. Une exposition à risque était retrouvée chez 11 patients.

Sur le plan clinique, la majorité (55,2%) des patients a présenté une réaction initiale de grade III selon Ring et Messmer. Parmi la cohorte, deux patients étaient sous bétabloquants.

La tryptasémie médiane était de 4,7 μ g/L. Tous les patients atteints de mastocytose appartenaient à la cohorte *Vespula*.

Lors du bilan allergologique initial, les IDR étaient majoritairement positives aux dilutions 10^{-2} et 10^{-1} . La médiane des IgEs était de 4,4kU/L. La moitié des patients avaient un TAB moyennement ou fortement positif.

Des tests d'inhibition ont été réalisés chez 3 patients : 2 d'entre eux ne montraient pas d'inhibition et étaient en faveur d'une double ITA, et le dernier était positif en faveur d'une ITA simple au venin de guêpe *Vespula*.

La durée de l'ITA était en moyenne de 5,7 ans avec une durée maximale de 12 ans.

Concernant la tolérance, 1 patient a dû voir sa posologie diminuer à 0,8mL (80 μ g), en rapport avec l'apparition d'une toux au cours des séances d'ITA. De plus, 2 patients se sont plaints d'une mauvaise tolérance avec une asthénie importante après les séances. L'augmentation de leur prémédication a permis la poursuite de l'ITA. Enfin, 1 patient a présenté une réaction de grade III lors d'une séance à 4 ans d'ITA, ayant nécessité l'utilisation de l'adrénaline. Son traitement a été poursuivi en augmentant la prémédication.

III.2.2. Évolution du bilan allergologique

Concernant l'évolution de leur bilan allergologique :

- Les IgE spécifiques présentent une diminution significative entre le début et la fin de l'ITA, d'après le test de Wilcoxon apparié ($p < 0,01$). On note une négativité des IgEs finales chez 5 patients (IgEs $< 0,1$ kU/L).
- Seulement 5 patients ont bénéficié du dosage des IgG4s avant et après l'ITA. Il n'y a pas d'augmentation significative du taux d'IgG4s ($p = 0,06$).
- La réactivité cutanée des IDR diminue de façon significative ($p < 0,01$). Elles étaient négatives en fin d'ITA pour 61 patients (43,3%).
- On ne note pas de différence significative entre le TAB initial et final ($p = 0,642$).

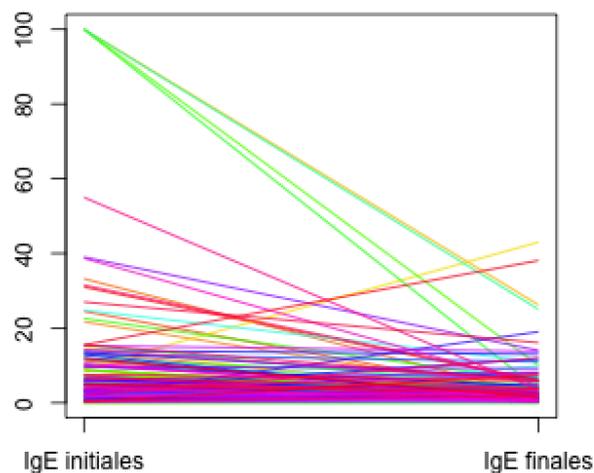


Figure 25 – IgE spécifiques (kU/L) avant/après ITA au venin de guêpe Vespula

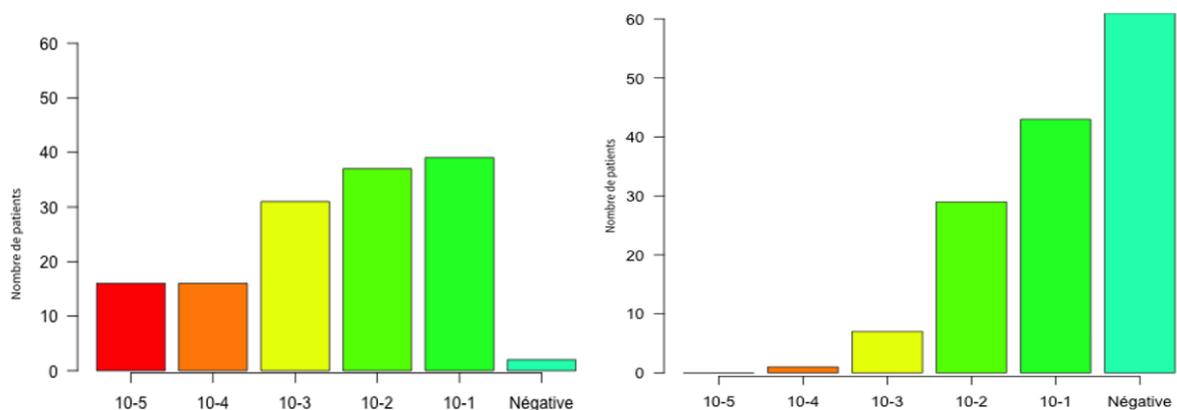


Figure 26 - IDR avant/après ITA au venin de guêpe Vespula

À l'arrêt de l'ITA, les facteurs bloquants ont été dosés pour 108 patients (76,6%) et 75 d'entre eux étaient considérés positifs (seuil de positivité = 70%).

Les facteurs bloquants positifs étaient distribués en 3 classes : faiblement positif (n = 22), moyennement positif (n = 10) et fortement positif (n = 43). La médiane était de 89,35%.

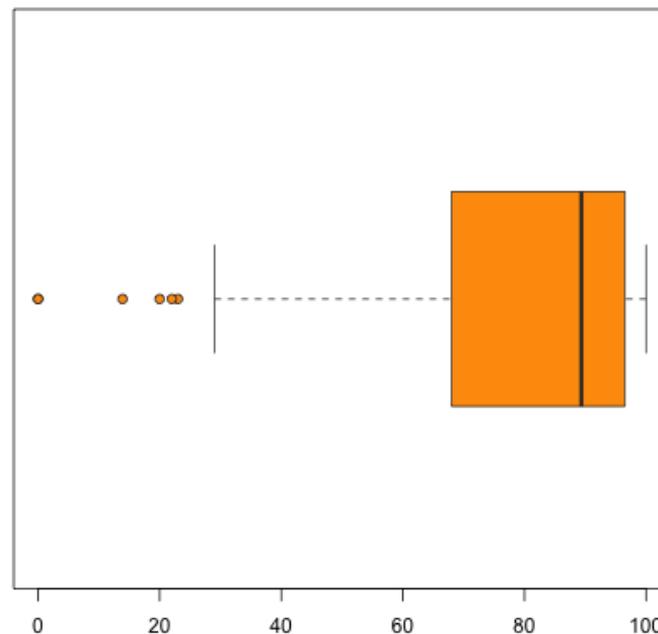


Figure 27 - Facteurs bloquants (%) à l'arrêt de l'ITA au venin de guêpe Vespula

Dans cette cohorte, 89 patients (63,1%) ont été de nouveau piqués par une guêpe Vespula. 66 patients ont été piqués au cours de leur immunothérapie allergénique, et 23 se sont fait piquer après l'arrêt de celle-ci.

- Parmi les sujets piqués durant l'ITA, 1 patient a présenté une réaction de grade III et 3 patients se sont plaints d'une réaction de grade I. Le reste des patients n'a eu qu'une réaction locale (94,29% d'entre eux).
- Parmi les patients piqués après l'arrêt de l'ITA, 2 d'entre eux ont présenté une réaction anaphylactique : il y avait une réaction de grade I et une de grade III (associant urticaire généralisée, hypotension artérielle et troubles digestifs). Les patients avaient tous les 2 des facteurs bloquants négatifs à l'arrêt de l'ITA (respectivement 0% et 64%). Ils avaient pour antécédent un terrain atopique.

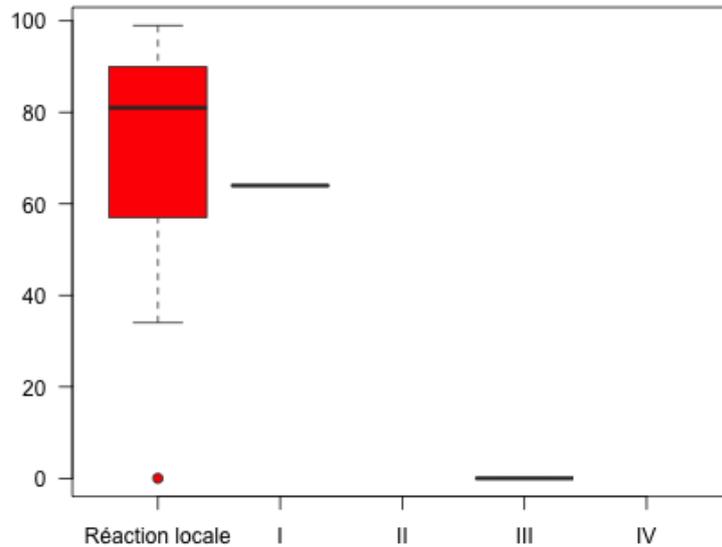


Figure 28 - Taux de facteurs bloquants (%) en fonction de la réaction clinique en cas de nouvelle piqûre (selon Ring et Messmer)

À partir de ces résultats, une analyse a été effectuée à l'aide d'une régression logistique binomiale. Celle-ci n'a pas mis en évidence d'association significative entre le taux de facteurs bloquants et le risque de rechute en cas de nouvelle piqûre après l'arrêt de l'ITA Vespula ($p = 0,142$; IC à 95% [0.920306, 1.01194] ; OR = 0,965). Cette régression est présentée dans la figure 29.

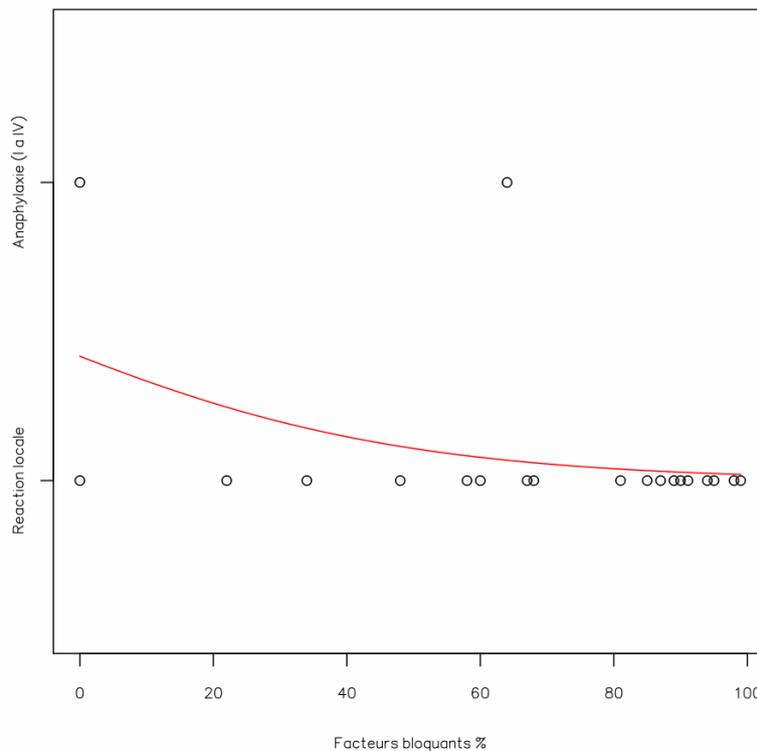


Figure 29 - Régression logistique entre le taux de facteurs bloquants (%) et la réaction clinique en cas de nouvelle piqûre après ITA au venin de guêpe Vespula

Parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage de facteurs bloquants, les IgG4 spécifiques (mgA/L) au venin de guêpe *Vespula* ont été dosées pour 46 d'entre eux (42,6%) à l'arrêt de l'immunothérapie allergénique.

À l'aide du test de Spearman, on met en évidence une corrélation significative entre le taux de facteurs bloquants et la quantité d'IgG4s à l'arrêt de l'ITA ($p < 0,01$).

Une régression logistique binomiale n'a pas mis en évidence de résultat significatif entre la quantité d'IgG4s à l'arrêt de l'ITA et le risque de rechute en cas de nouvelle piqûre après l'arrêt de l'ITA ($p = 0,56$).

L'analyse du taux de facteurs bloquants chez les 23 patients piqués après l'arrêt de l'ITA a permis de mettre en évidence une sensibilité de 100% (IC à 95% [0.44444,1]) et une spécificité de 71% (IC à 95% [0,1]), pour une valeur seuil des facteurs bloquants à 65,5%.

La valeur prédictive positive (VPP) est à 33,3% (IC à 95% [0.16667,1]) et la valeur prédictive négative (VPN) à 100% (IC à 95% [1,1]).

Ces résultats sont exprimés dans les courbes ROC de la figure 30, avec une aire sous la courbe de 0,819. Cette aire est le reflet d'une bonne performance diagnostique.

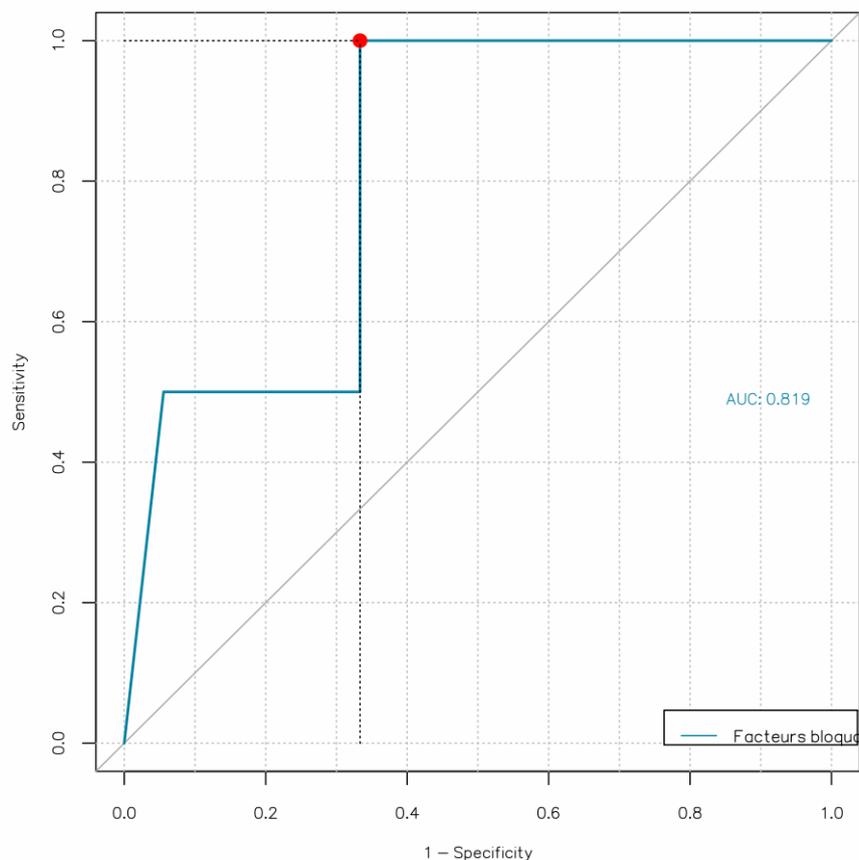


Figure 30 - Courbe ROC : facteurs bloquants (%)

III.2.3. Suivi à distance

Parmi les patients désensibilisés au venin de guêpe *Vespula*, 42 patients (soit 22,11%) ont continué leur suivi avec un ou plusieurs bilans allergologiques à distance de l'arrêt de l'ITA.

Des cohortes en fonction du temps après le terme de l'ITA ont été effectuées :

- Bilan entre 1 et 5 après l'arrêt (n = 39)

- Les IDR étaient négatives dans 53% des cas. Il n'y avait pas d'IDR positives à 10^{-5} et 10^{-4} .
- Les IgEs étaient en moyenne à 3,48kU/L avec une médiane à 1,01kU/L.
- Le TAB est dans la majorité des cas faiblement positif (38,64%).
- Les facteurs bloquants sont en moyenne à 60,22% avec une médiane à 65%.
- Les IgG4s sont en moyenne à 23,4mgA/L.

- Bilan entre 6 et 10 ans (n = 11)

- Les IDR étaient majoritairement positives à 10^{-1} dans 46,67% des cas. Elles étaient négatives dans 6,67% des cas. Il n'y avait pas d'IDR positives à 10^{-5} et 10^{-4} .
- Les IgEs étaient en moyenne à 11,12kU/L avec une médiane à 1,04kU/L.
- Le TAB est faiblement positif dans 26,67% des cas. Cependant, 33,3% des patients ont des TAB fortement positifs.
- Les facteurs bloquants sont en moyenne à 51,62% avec une médiane à 67%.
- Les IgG4s sont en moyenne à 16mgA/L.

- Bilan entre 11 et 15 ans (n = 1)

Une seule patiente a été suivie durant cette période :

- Les IDR étaient positives à 10^{-2} .
- La moyenne de ses IgEs était à 0,7kU/L pour une médiane à 0,73kU/L.
- Ses TAB dosés à 11 et 15 ans étaient faiblement positifs, cependant un TAB réalisé 12 ans après l'arrêt était fortement positif.
- Ses facteurs bloquants étaient en moyenne à 18% avec une médiane à 5%.
- Ses IgG4s étaient en moyenne à 0,44mgA/L.

III.3. Patients ayant bénéficié de l'immunothérapie allergénique au venin d'abeille

III.3.1. Caractéristiques

La cohorte désensibilisée au venin d'abeille est représentée par 44 patients, dont 61,4% d'hommes. L'âge moyen à la première consultation était de 43 ans.

Parmi ces patients, il y avait 15 apiculteurs, et 8 membres de la famille d'apiculteurs. Il y avait également 2 agriculteurs. On note ainsi une exposition à risque dans 56,8% des cas.

La population pédiatrique était représentée par 6 patients mineurs, 3 d'entre eux étaient enfants d'apiculteur.

Sur le plan clinique, concernant la réaction initiale, il y avait environ la même proportion de réaction de grade II (45,5%) et de grade III (43,2%) selon Ring et Messmer. Il n'y a pas eu de réaction de grade IV, et 11,4% des patients ont présenté une réaction de grade I.

La tryptasémie moyenne était à 5,3µg/L pour une médiane à 4,8µg/L. Il n'y avait pas de patient atteint de mastocytose.

Concernant le bilan allergologique :

- Les IgEs étaient en moyenne à 20,3kU/L pour une médiane à 10,9kU/L.
- Les IDR étaient fortement réactives pour la majorité des patients, avec 29,6% d'entre eux ayant des IDR positives à la dilution de 10⁻⁵.
- Les TAB étaient fortement positifs dans 43,6% des cas. Un seul patient avait un TAB négatif.

La durée moyenne de l'ITA était de 5,7 ans avec une durée maximale de 9 ans.

Jusqu'à l'année 2015, la posologie était de 100µg par injection, puis est passée à 150µg. Ainsi, 72,7% des patients ont bénéficié de l'ancienne posologie.

Concernant la tolérance, un apiculteur présentait une mauvaise tolérance des séances, avec une symptomatologie associant hypotension et asthénie. Il bénéficiait de l'ancienne posologie, qui a été diminuée d'une injection de 1mL à une injection de 0,7mL. Cette diminution a permis l'amélioration de la tolérance. Il a par la suite poursuivi son ITA durant 8 ans.

III.3.2. Évolution du bilan allergologique

L'évolution du bilan allergologique met en évidence :

- Une diminution significative des IgEs d'après le test de Wilcoxon apparié ($p < 0,01$).
- Une diminution significative de la réactivité des IDR ($p < 0,01$), avec 50% des IDR négatives en fin d'ITA.
- Il n'y a pas de diminution significative de la réactivité du TAB ($p = 0,585$).

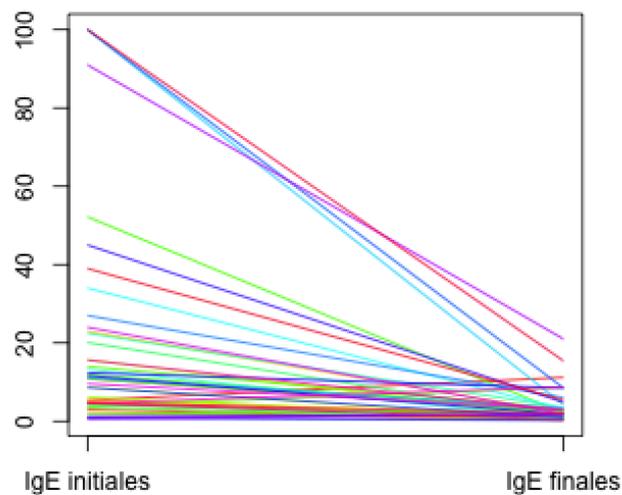


Figure 31 – IgEs (kU/L) avant/après ITA au venin d'abeille

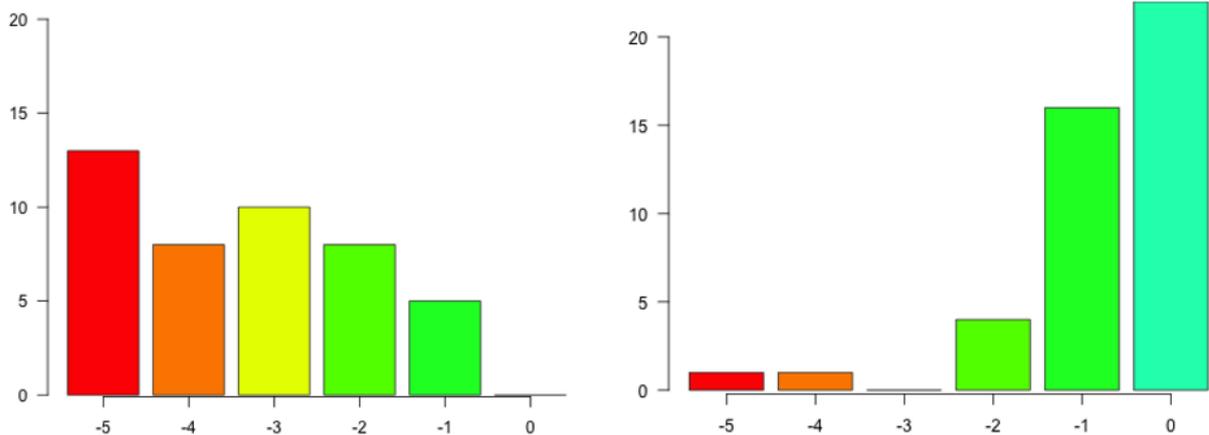


Figure 32 – IDR avant/après ITA au venin d'abeille

À l'arrêt de l'ITA, les facteurs bloquants ont été dosés pour 39 patients (88,6%), avec parmi eux 28,1% négatifs. Il y avait 9 patients avec des FB faiblement positifs, 8 patients moyennement positifs et 11 patients fortement positifs. Les facteurs bloquants étaient en moyenne à 76,4%, avec une médiane à 88%.

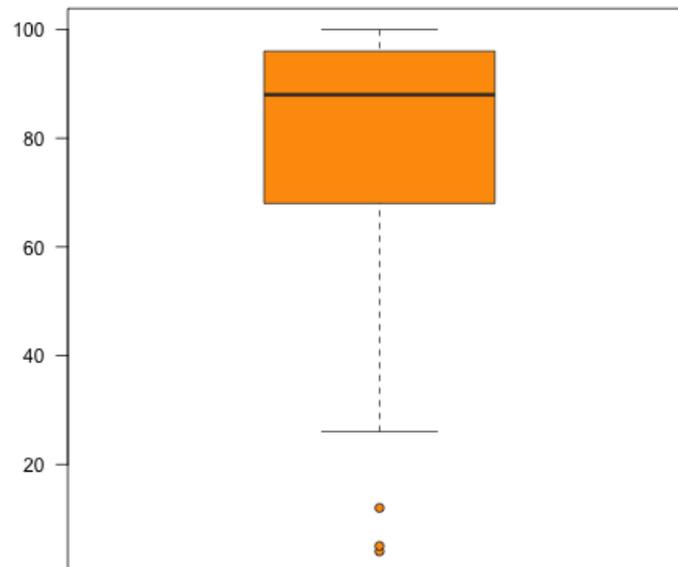


Figure 33 – Valeur des facteurs bloquants (%) à l'arrêt de l'ITA au venin d'abeille

Parmi la cohorte des patients ayant bénéficié d'une ITA au venin d'*Apis mellifera*, 27 patients ont été repiqués par une abeille (61,4%). La majorité de ces patients avait un facteur d'exposition : il y avait 10 apiculteurs, 4 conjoints d'apiculteur, 1 enfant d'apiculteur et 2 agriculteurs.

Ces nouvelles piqûres survenaient en moyenne 4,6 ans après le début de leur ITA.

Parmi les 18 patients piqués durant leur ITA, 1 patient a présenté une réaction de grade III associant urticaire généralisée, hypotension artérielle et œdème oro-pharyngé. Ce dernier s'était fait piquer au bout de 2 ans de traitement. Celui-ci a été poursuivi avec une augmentation de la prémédication.

Au sein des 9 patients piqués après l'arrêt de l'ITA, 1 patient a présenté une réaction de grade II avec urticaire généralisée et troubles digestifs. Il s'était fait piquer 1 an après l'arrêt de son ITA. Ses facteurs bloquants à l'arrêt étaient positifs à 96%, cependant sa tryptasémie basale était élevée à 13,9µg/L, sans mastocytose. Il n'avait pas de facteur de risque d'exposition.

Il n'a pas été possible de réaliser de régression logistique binomiale au vu de l'effectif faible des patients repiqués après l'arrêt de l'ITA.

Parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage de facteurs bloquants, nous avons pu doser les IgG4s à l'arrêt de l'ITA chez 30 patients (76,9%). Ils étaient en moyenne à 8,36mgA/L, pour une médiane à 7,8mgA/L.

Un test de Spearman n'a pas mis en évidence de corrélation significative entre le taux de facteurs bloquants et le taux d'IgG4s à l'arrêt d'une ITA au venin d'abeille ($p = 0,446$).

L'analyse de l'intérêt des facteurs bloquants à l'arrêt de l'ITA au venin d'abeille met en évidence une sensibilité de 100% (IC à 95% [0.333333,1]) et une spécificité de 67% (IC à 95% [0.90625,1]), pour une valeur seuil des facteurs bloquants à 97%.

La VPP est à 33,3% (IC à 95% [1,1]) et la VPN à 100% (IC à 95% [0.285714,1]).

Ces résultats sont exprimés dans la courbe ROC de la figure 34, avec une aire sous la courbe de 0,667, ce qui correspond à une performance moyenne.

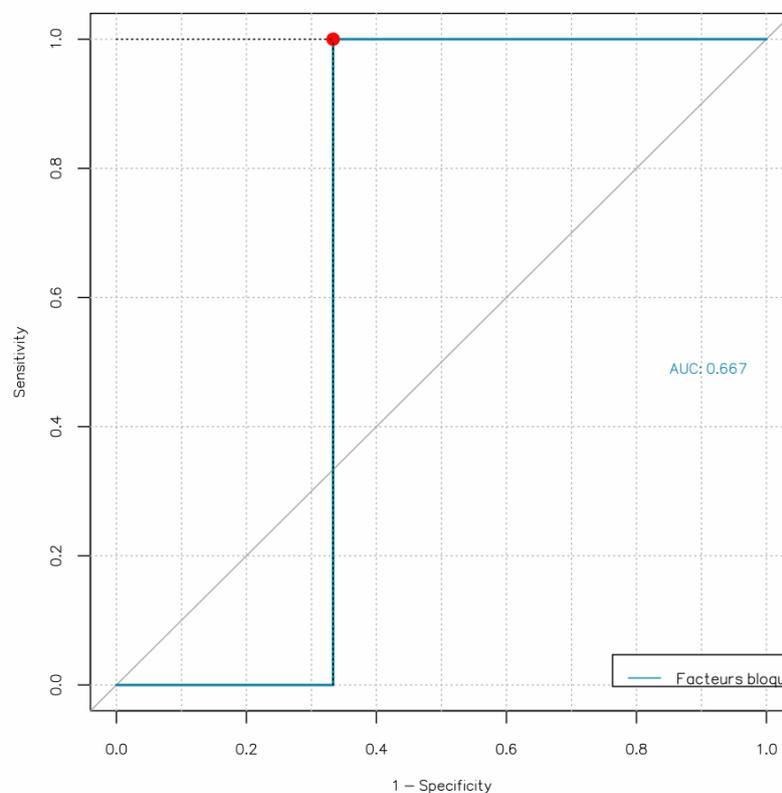


Figure 34 – Courbes ROC : facteurs bloquants (%) dans le cadre de l'ITA au venin d'abeille

III.3.3. Étude de la posologie de l'ITA au venin d'abeille

Concernant la posologie de l'ITA, le taux de facteurs bloquants est en revanche significativement différent en fonction de celle-ci (100 μ g vs 150 μ g) ($p = 0,016$).

Ils sont en moyenne à 82,4% pour la population ayant bénéficié d'une posologie de 100 μ g, contre 62,9% pour la posologie de 150 μ g.

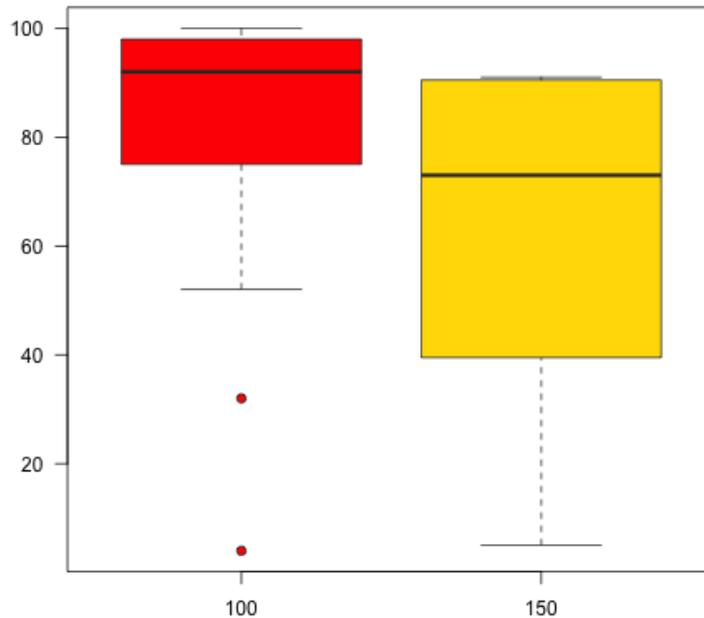


Figure 35 – Taux des facteurs bloquants à l'arrêt de l'ITA abeille en fonction de la posologie (μ g)

Il n'y a pas de corrélation cependant entre la quantité d'IgG4s et la posologie de l'ITA ($p = 0,819$). Ils sont en moyenne à 8,46mgA/L pour la posologie de 100 μ g, et 8,19mgA/L pour la posologie de 150 μ g.

Les 9 patients repiqués après l'arrêt de l'ITA bénéficiaient d'une posologie de 100 μ g.

III.3.4. Suivi à distance

Parmi la cohorte des patients ayant bénéficié d'une ITA au venin d'abeille, 12 d'entre eux sont revenus à distance de l'arrêt de l'ITA pour réaliser un ou plusieurs bilans allergologiques.

Un seul patient a été suivi après 5 ans d'arrêt.

- Suivi entre 1 et 5 ans (n = 11)

- Les IDR étaient majoritairement réactives à 10^{-1} (42,9% d'entre elles).

- Les IgEs étaient en moyenne à 5,13kU/L pour une médiane à 2,7kU/L.

- Les TAB étaient pour la majorité moyennement positifs (33,3%).

- Les facteurs bloquants étaient majoritairement négatifs avec une moyenne à 59,7% pour une médiane à 55%.

- Les IgG4s ont été dosées pour 3 patients, avec une moyenne de 2,05mgA/L et une médiane à 1,99mgA/L.

- Suivi entre 6 et 10 ans (n = 1)

Un seul patient a été suivi à distance dans cette cohorte, avec un bilan à 7 ans : Son IDR était positive à 10^{-1} , ses IgEs étaient à 1,28kU/L, son TAB était faiblement positif et ses facteurs bloquants à 80%. Les IgG4s n'ont pas été dosées pour ce patient.

III.4. Patients désensibilisés au venin de guêpe Poliste

Les patients désensibilisés au venin de guêpe Poliste sont représentés par une faible cohorte de 5 patients, dont 2 qui étaient doublement désensibilisés avec une ITA au venin de guêpe *Vespula*. Nous les détaillerons plus loin.

Il y avait 2 hommes, 2 femmes et 1 enfant de 8 ans. L'âge moyen était de 51 ans avec une médiane à 60 ans. Un patient avait un antécédent d'atopie (pollinose) et un patient une HTA. Ils n'avaient pas de facteur de risque au niveau de leur exposition.

Initialement, il y avait 1 réaction de grade I selon Ring et Messmer, 2 réactions de grade II et 2 réactions de grade III. Les patients avaient tous présenté une urticaire généralisée lors de la réaction initiale. L'immunothérapie allergénique a duré en moyenne 5,6 ans.

La tryptasémie sérique était en moyenne à 3,6 μ g/L pour une médiane similaire. Il n'y avait pas de patient atteint de mastocytose.

Aucun patient ne s'est plaint d'une mauvaise tolérance de son ITA.

Le bilan allergologique initial met en évidence :

- Des IDR positives dans 40% des cas à 10^{-1} et 10^{-3} . Elles étaient positives dans 20% des cas à 10^{-4} .
- Les IgEs étaient en moyenne à 12,7kU/L pour une médiane à 9,1kU/L.
- Les TAB étaient similairement répartis avec 1 négatif, 1 faiblement positif, 1 moyennement positif et 1 fortement positif. 1 TAB était ininterprétable.
- Un patient a bénéficié d'un dosage d'IgG4s, à 0,09mgA/L.

Le bilan final quant à lui mettait en évidence :

- Des IDR positives à 10^{-2} dans 60% des cas.
- Des IgEs à 5,92kU/L de moyenne (pour une médiane à 2,7kU/L).
- 3 TAB étaient faiblement positifs, et 1 était négatif.
- Les facteurs bloquants étaient en moyenne à 70% pour une médiane à 84%.
- Les IgG4s ont été dosées pour 4 patients : leur moyenne était à 1,9mgA/L pour une médiane similaire.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'initiation de l'ITA et son arrêt pour la réactivité cutanée des IDR, les taux d'IgEs, des TAB, des facteurs bloquants ou des IgG4s.

Les 5 patients ont été repiqués par des guêpes, dont 3 durant leur ITA, cependant la responsabilité d'une guêpe Poliste est incertaine. Ils ont tous présenté une réaction locale.

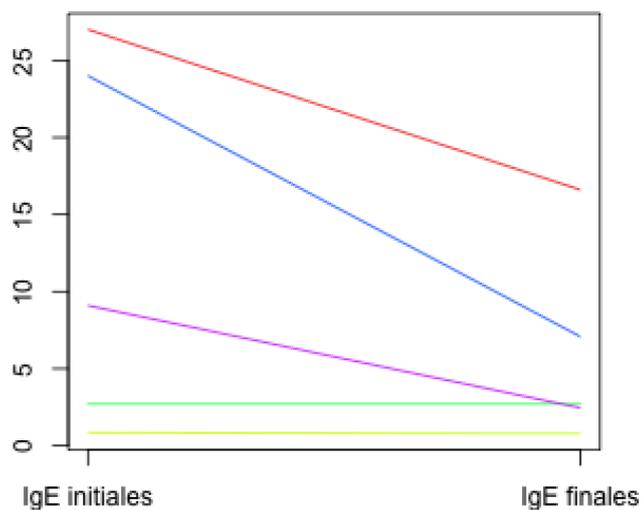


Figure 36 – IgEs avant/après ITA au venin de guêpe Poliste

III.4.1. Suivi à distance

Parmi les 5 patients désensibilisés au venin de guêpe Poliste, 3 ont bénéficié d'un bilan 1 an après l'arrêt de l'ITA.

Tableau 12 - Caractéristiques des patients suivis à 1 an de leur ITA au venin de guêpe Poliste

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
IgEs	3 kU/L	8,52 kU/L	7,05 kU/L
IDR	10^{-1}	10^{-3}	Négatives
TAB	Moyennement positif	Moyennement positif	Fortement positif
FB	55%	89%	92%

Le patient 2 a bénéficié d'un second bilan, 2 ans après l'arrêt de l'ITA : ses IgEs étaient diminuées à 3,97kU/L, ses IDR étaient inchangées à 10^{-3} , son TAB était toujours moyennement positif, et ses facteurs bloquants avaient diminué à 51%.

III.5. Patients ayant bénéficié d'une double ITA aux venins de guêpe Vespula et d'abeille

5 patients ont bénéficié d'une double ITA avec les venins de guêpe Vespula et d'abeille. Parmi eux, 1 patient avait une cardiopathie et les autres n'avaient aucun antécédent particulier. Il y avait 1 agriculteur dans cette cohorte.

On note une diminution de la réactivité des IDR au terme de l'ITA, ainsi que de la réactivité des TAB pour la guêpe Vespula. Les IgEs en revanche n'ont pas diminué pour la guêpe.

2 patients ont été piqués durant l'ITA par des guêpes Vespula, et 3 patients ont été repiqués par des abeilles après l'arrêt de l'ITA. Ils ont tous présenté une réaction locale.

Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 15.

Concernant la tolérance, 1 patient a présenté une réaction d'hémiplégie gauche d'une trentaine de minutes à distance d'une séance d'ITA. Ce patient ne présentait aucun autre antécédent particulier. Cette symptomatologie d'hémiplégie associée à des troubles cognitifs débutants a été enrichie de bilans dans plusieurs centres, sans explication organique. Ce patient était traité par une double ITA Vespula et Apis (à la posologie actuelle de 150µg). Il a poursuivi sa double ITA durant 5 ans, sans autre manifestation clinique.

Tableau 13 - Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une double ITA Vesputa/Apis

	Apis 5 (50.00%)	Vesputa 5 (50.00%)	Total 10 (100%)
Réaction initiale (selon Ring et Messmer)			
II	2 (40%)	4 (80%)	6 (60%)
III	3 (60%)	1 (20%)	4 (40%)
Tryptase (µg/L)			
Moyenne	4,94	4,94	6 (60%)
Médiane [Q1, Q3]	4.9 [4.6, 5]	4.9 [4.6, 5]	4 (40%)
IDR initiales			
10-5	1 (20%)	0	1 (10%)
10-4	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)
10-3	0	2 (40%)	2 (20%)
10-2	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)
10-1	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)
0	0	0	0
IgEs initiales (kU/L)			
Moyenne	6.17	4.61	5.39
Médiane [Q1, Q3]	4.6 [3.5, 5.37]	2.12 [1.47, 6.07]	4.05 [1.8, 5.9]
TAB initial (classes)			
Ininterprétable	3 (60%)	3 (60%)	6 (60%)
0 (négatif)	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)
3 (fortement +)	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)
IDR finales			
10-2	0	1 (20%)	1 (10%)
10-1	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)
0	3 (60%)	3 (60%)	6 (60%)
IgEs finales (kU/L)			
Moyenne	4.93	6.44	5.68
Mediane [Q1, Q3]	3 [1.2, 8.7]	8.2 [0.86, 11]	5.6 [0.94, 10.43]
TAB final (classes)			
0 (négatif)	1 (20%)	0	1 (10%)
1 (faiblement +)	2 (40%)	5 (100%)	7 (70%)
3 (fortement +)	2 (40%)	0	2 (20%)
Facteurs bloquants (%)			
Moyenne	68.6	85.25	76
Mediane [Q1, Q3]	83 [68, 87]	91.5 [79.75, 97]	87 [68, 96]
IgG4 (mgA/L)			
Moyenne	8.23 (6.12)	9.62 (7.83)	8.92 (6.55)
Mediane [Q1, Q3]	7.12 [4.04, 11.31]	9.38 [4.38, 14.63]	7.574.04, 14.03]

Il n'y avait pas de réaction initiale de grade I ou IV, il n'y avait pas de TAB initial faiblement ou moyennement positif, les IDR finales ne se positaient pas à des dilutions inférieures à 10⁻², il n'y avait pas de TAB final moyennement positif.

III.6. Patients ayant bénéficié d'une double ITA aux venins de guêpes *Vespula* et *Poliste*

Seulement 2 patients ont bénéficié d'une double ITA aux 2 guêpes. Il y avait un homme et une femme, tous deux âgés de 60 ans. L'homme avait un antécédent d'atopie (rhinite printanière). Ils n'avaient pas facteur de risque professionnel. Les deux ITA ont duré 6 ans.

La tryptasémie sérique était à 4,15µg/L en moyenne.

La première patiente avait présenté une réaction initiale de grade II. Le test d'inhibition était en faveur d'une double ITA, avec une absence d'inhibition d'un venin par l'autre. Les caractéristiques de son bilan sont rapportées dans le tableau suivant.

Tableau 14 – Bilan allergologique d'une patiente ayant bénéficié d'une double ITA *Vespula*/*Poliste*

	Vespula avant ITA	Vespula après ITA	Poliste avant ITA	Poliste après ITA
IgE	0,18 kU/L	1 kU/L	0,85 kU/L	0,78 kU/L
IDR	10 ⁻¹	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻¹
TAB	Faiblement positif	Moyennement positif	Fortement positif	Faiblement positif
FB		0%		84%

Cette patiente s'est faite piquer peu de temps après l'arrêt de son ITA, par un insecte non identifié lors d'une randonnée. Elle n'a pas vu l'insecte piqueur et a rapidement présenté une urticaire généralisée associée à une hypotension artérielle. Ces symptômes ont été résolutifs avec l'utilisation de l'adrénaline. Le bilan allergologique avait été réitéré pour les deux guêpes, et était peu réactif. Après discussion, l'ITA n'avait pas été reprise, par souhait de la patiente et absence d'éléments en faveur d'une réaction à un éventuel hyménoptère.

Le deuxième patient avait présenté une réaction initiale de grade III. Le test d'inhibition était en faveur d'une double ITA, avec une absence d'inhibition d'un venin par l'autre. Il s'est fait piquer durant son ITA par un frelon, sans réaction. Les caractéristiques de son bilan sont rapportées dans le tableau suivant.

Tableau 15 - Bilan allergologique d'un patient ayant bénéficié d'une double ITA *Vespula*/*Poliste*

	Vespula avant ITA	Vespula après ITA	Poliste avant ITA	Poliste après ITA
IgE	31,5 kU/L	6,02 kU/L	9,09 kU/L	2,45 kU/L
IDR	10 ⁻¹	10 ⁻¹	10 ⁻¹	10 ⁻²
TAB	Faiblement positif	Négatif	Faiblement positif	Négatif
FB		80%		3%

III.7. Intérêt des facteurs bloquants à l'arrêt d'une immunothérapie au venin d'hyménoptère

Dans notre population, la majorité des patients (121 d'entre eux, soit 63,7%) a été de nouveau piquée par l'insecte initialement en cause. Un nombre de 87 patients, soit 71,9% d'entre eux, s'est fait piquer durant l'ITA, et 34 patients se sont fait piquer après l'arrêt de celle-ci. Nous ne notons pas de différence significative en fonction de l'hyménoptère ($p = 0,279$), ni en fonction de l'exposition professionnelle et de loisir ($p = 0,86$). Dans l'échantillon des patients piqués après l'arrêt de l'ITA, il y avait 11,8% de réactions anaphylactiques (grade I à IV).

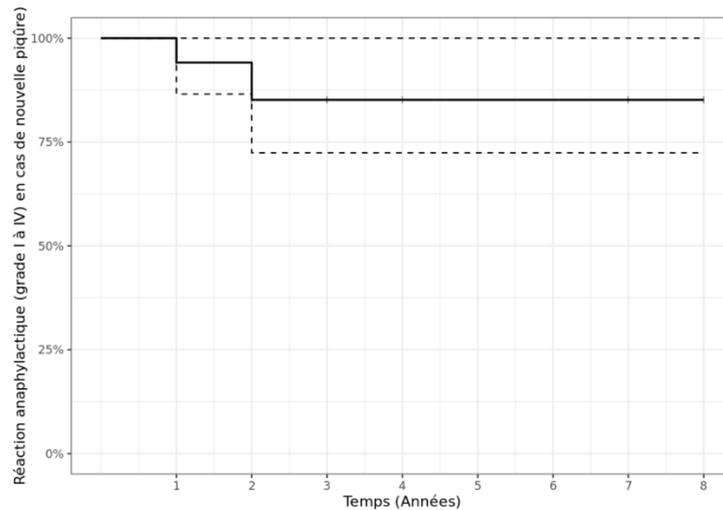


Figure 37 - Courbe de Kaplan-Meier

La courbe de survie de Kaplan-Meier ci-dessus met en évidence un taux de 85,2% de patients n'ayant pas rechuté après une nouvelle piqûre (IC95% [72,4, 100]).

Les facteurs bloquants étaient en moyenne à 77,25% pour une médiane à 89%. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du venin ($p = 0,799$).

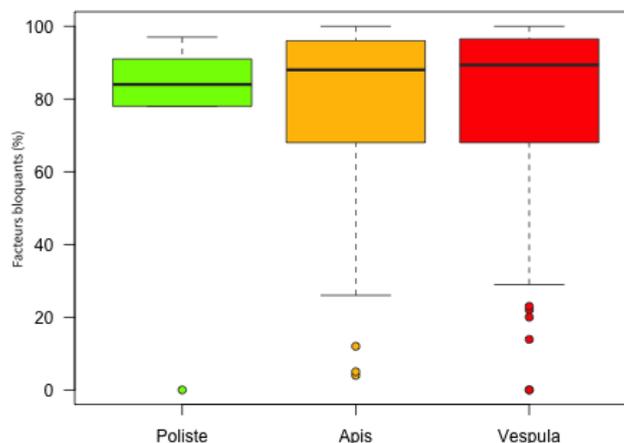


Figure 38 - Répartition du taux de FB en fonction du venin

À partir de ces résultats, une régression logistique binomiale a été réalisée. Celle-ci n'a pas mis en évidence l'intérêt des facteurs bloquants pour prédire une réaction anaphylactique en cas de nouvelle piqûre ($p = 0,308$; IC à 95% [0.952558, 1.01548] ; OR = 0,9835). Le tracé de la figure 39 montre une tendance à la diminution de la réaction clinique lors de l'augmentation des facteurs bloquants.

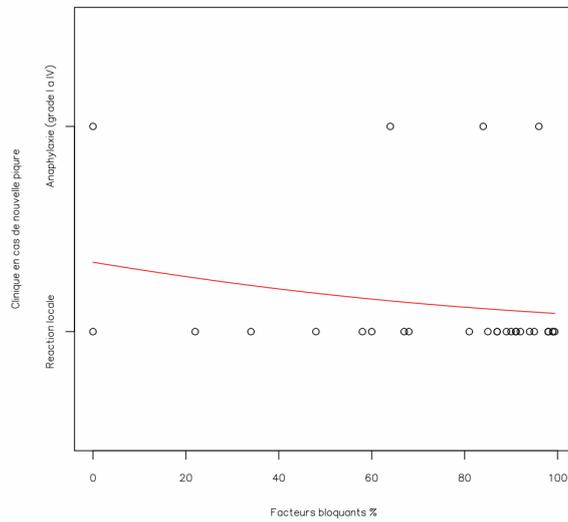


Figure 39 – Probabilité de rechuter après une ITA en fonction du taux de facteurs bloquants (%)

L'étude de la performance des facteurs bloquants comme marqueur de rechute a permis de mettre en évidence une sensibilité de 75% (IC95% [0.12, 0.96]) et une spécificité de 64% (IC95% [0, 1]) pour une valeur seuil de 84,5%. La valeur prédictive positive est de 25% (IC95% [0.166667, 1]) et la valeur prédictive négative est de 94% (IC95% [0.892857, 1]).

Ces résultats sont exprimés dans la courbe ROC suivante, avec une aire sous la courbe à 0,655, ce qui démontre une valeur diagnostique moyenne.

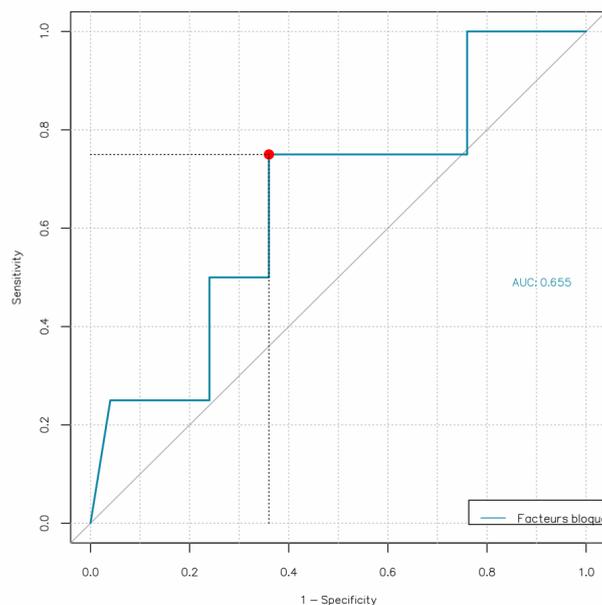


Figure 40 - Courbe ROC facteurs bloquants (%)

Un de nos objectifs secondaires était d'évaluer la corrélation entre le taux de facteurs bloquants et le taux d'IgG4s. À l'aide du test de Pearson, nous avons établi une corrélation significative entre la quantité d'IgG4s et le taux de facteurs bloquants à l'arrêt de l'ITA ($p = 0,021$) (figure 41).

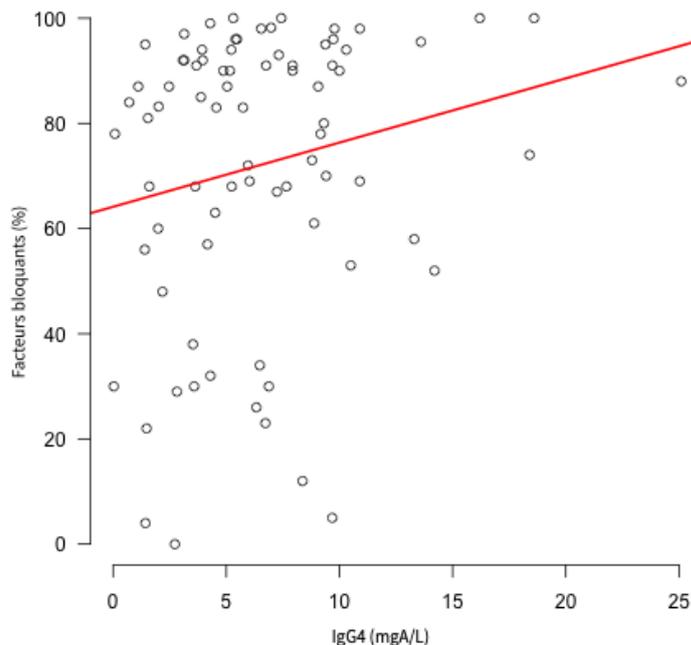


Figure 41 – Corrélation entre taux de facteurs bloquants (%) et IgG4s (mgA/L)

L'étude de l'évolution des IgG4s au cours de l'ITA montre une augmentation significative de celles-ci ($p = 0,016$). Elles avaient une médiane de 0,5mgA/L en début d'ITA pour une médiane de 6,37mgA/L à l'arrêt du traitement.

Une régression logistique n'a pas montré d'intérêt significatif du dosage des IgG4s pour prédire la rechute après nouvelle piqûre ($p = 0,297$).

Des régressions logistiques binomiales ont été effectuées pour évaluer l'intérêt d'autres facteurs dans la prédiction d'une rechute en cas de nouvelle piqûre après l'arrêt de l'ITA. Ces régressions mettent en évidence des résultats significatifs pour le terrain atopique qui peut être considéré comme une variable prédictive de réaction anaphylactique en cas de nouvelle piqûre.

Tableau 16 - Évaluation de facteurs prédictifs d'une réaction anaphylactique

	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95%	<i>p value</i>
Âge	1.01314	[0.943286, 1.08817]	0,720
Sexe masculin	0.142857	[0.0130388, 1.56519]	0,111
Atopie	42	[2.88101, 612.284]	0,006
Asthme	4.63219e-07	[0, inf]	0,995
BPCO	9.66667	[0.473666, 197.279]	0,140
HTA	2.16667	[0.178568, 26.2894]	0,544
IgEs finales	0.988861	[0.791572, 1.23532]	0,921
TAB final fortement positif	9	[0.521765, 155.242]	0,13
Facteurs bloquants	0,984	[0.952558, 1.01548]	0,308
IgG4s	0,720253	[0.388811, 1.33423]	0,297
Tryptase basale	1.11852	[0.83044, 1.50655]	0,461
Durée de l'ITA	1.49451	[0.463801, 4.81578]	0,501
Réaction initiale de grade III	0.00259	[0.00125, 0.154008]	0,996

III.8. Suivi à distance de l'ITA

Dans notre cohorte, 55 patients ont continué leur suivi après l'arrêt de leur ITA, ce qui représente 28,9% d'entre eux.

Les facteurs bloquants n'étaient pas dosés en début d'ITA, mais à l'arrêt de celle-ci. L'effectif de suivi après 3 ans est faible c'est pourquoi les médianes au-delà n'ont pas été utilisées.

Le test de Wilcoxon apparié met en évidence une diminution significative du taux de facteurs bloquants entre l'arrêt de l'ITA et leur dosage 1 an après ($p < 0,01$). Cette diminution est également significative entre l'arrêt et le dosage à 2 ans ($p = 0,001$).

Le suivi des médianes des facteurs bloquants jusqu'à 3 ans après l'ITA est rapporté dans la figure 42.

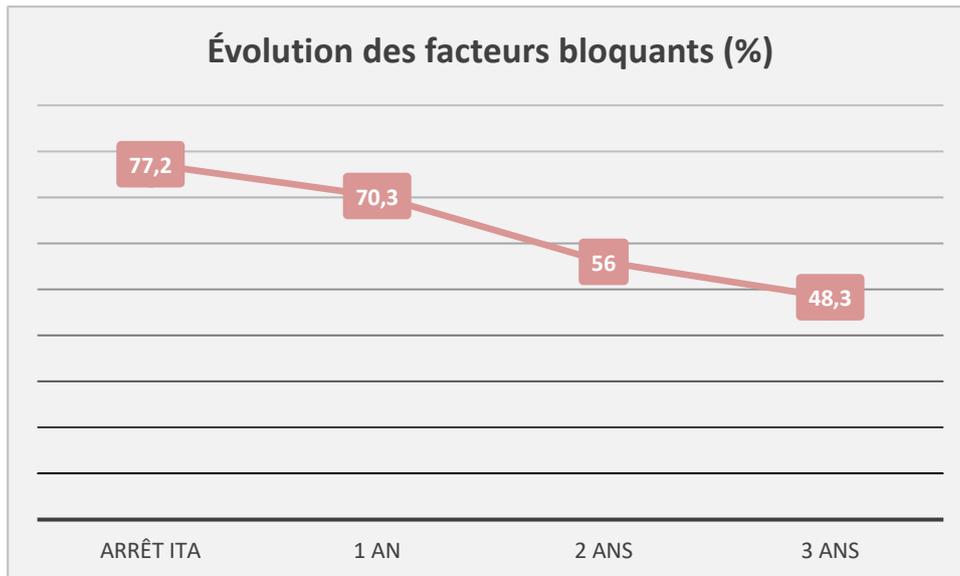


Figure 42 – Évolution des facteurs bloquants après l'arrêt de l'ITA

Une seconde analyse a été réalisée avec un suivi jusqu'à 2 ans après l'arrêt de l'ITA des médianes des IgG4s.

Celle-ci met en évidence un taux d'IgG4s faible à l'initiation de l'ITA, avec un pic en fin d'ITA puis une décroissance progressive. Les taux au-delà de 2 ans n'ont pas été utilisés étant donné leur faible effectif.

On note une augmentation significative des IgG4s entre le début de l'ITA et son arrêt ($p = 0,016$). Il n'y a pas de différence significative entre le taux à l'arrêt et le dosage 1 an après l'arrêt ($p = 0,5$).

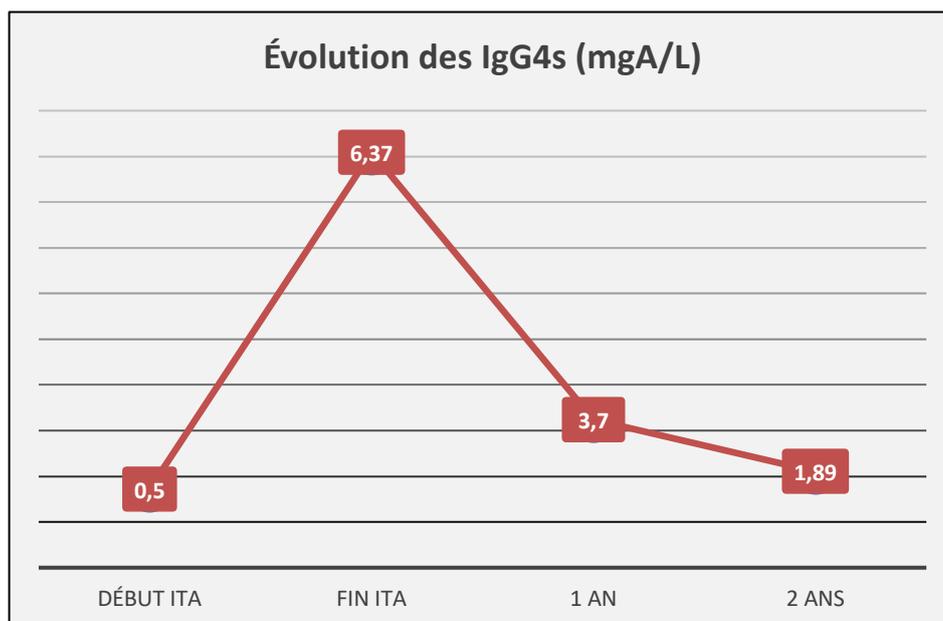


Figure 43 – Évolution des IgG4s durant l'ITA puis à l'arrêt de celle-ci

IV. Discussion

Cette étude est la première concernant l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au CHU de Limoges, et présente l'avantage d'analyser un nombre important de patients (190 au total). Le territoire du Limousin est un milieu rural, où l'exposition aux différents hyménoptères est fréquente. Les caractéristiques de notre échantillon mettent en valeur une population majoritairement représentée par des hommes, ce qui concorde avec les études antérieurement publiées (42). Ce résultat est certainement en rapport avec les différentes expositions de nos patients, notamment professionnelles. En effet, les professions de l'agriculture, de l'apiculture, ou les loisirs tels que la chasse sont assez genrés avec une majorité d'homme, bien que cette répartition tende à diminuer.

Une attention peut être portée sur le nombre non négligeable de membres de la famille d'apiculteur. Cette population, fortement exposée aux hyménoptères, semble présenter des réactions initiales plus importantes que les apiculteurs eux-mêmes. Une hypothèse serait que les piqûres régulières des apiculteurs agissent comme un facteur protecteur, *a contrario* des membres de leur famille qui sont plus exposés que la population générale mais ne sont pas piqués aussi régulièrement que les apiculteurs. Les proches des apiculteurs auraient ainsi tendance à se sensibiliser de façon plus importante que ces derniers. Le recueil rétrospectif des données a cependant un biais de données manquantes concernant les expositions.

L'âge moyen de notre échantillon, de 48 ans, confirme que cette allergie est une pathologie de l'adulte. D'après la littérature, la population pédiatrique est moins touchée du fait de sa moindre exposition : celle-ci représente 7,9% de notre échantillon. De plus, l'ITA semble plus efficace dans cette population (112), or les 5 enfants qui ont été de nouveau piqués parmi notre échantillon n'ont présenté qu'une réaction locale, ce qui met en lumière l'efficacité de l'ITA au sein de cette sous-population.

Parmi les patients exclus, 7 d'entre eux n'ont pas bénéficié d'une durée d'immunothérapie allergénique de 5 ans. Hormis 1 patient, qui a nécessité un arrêt précoce à 3 ans pour mauvaise tolérance (asthénie et hypotension artérielle malgré la diminution de posologie et la mise en place d'une prémédication importante), les autres patients ont souhaité stopper l'ITA pour découverte de pathologie intercurrente ou raisons personnelles.

Ainsi, nous observons une adhésion élevée au traitement, mais quid de la tolérance ?

L'étude de Stock et *al.* en 2021 met en évidence une incidence de 8% des réactions systémiques au cours d'un protocole d'ultra-rush et de 3,1% au cours d'un rush (113). Aucun incident n'a été mis en évidence durant la phase d'ultra-rush de notre échantillon.

Lors de la phase de maintenance, seulement 4 patients, majoritairement désensibilisés au venin de guêpe *Vespula*, se sont plaints d'une mauvaise tolérance. Cette donnée est rassurante quant aux protocoles utilisés, qui semblent être adaptés. Cependant, la mauvaise tolérance du venin de guêpe *Vespula* va à l'encontre des données de littérature (105). Ces résultats sont à modérer pour deux raisons : tout d'abord, notre échantillon comportait peu d'ITA au venin d'abeille, et parmi elles, la majorité de nos patients bénéficiait de l'ancienne posologie utilisée au CHU de Limoges de 100µg, peut-être mieux tolérée que la posologie actuelle de 150µg. De plus, concernant notre échantillon, la moindre proportion de patients

ayant bénéficié d'une ITA au venin d'abeille est probablement expliquée par le fait que ces patients soient fréquemment apiculteurs, ou membres de la famille d'un apiculteur. Or, en cas d'exposition à risque, le patient doit fréquemment bénéficier d'une ITA sur le long terme. Dans notre cas, un grand nombre d'ITA au venin d'abeille est encore en cours et ces patients n'ont donc pas été inclus dans notre étude.

Les patients désensibilisés présentaient pour la majorité une réaction initiale de grade III selon Ring et Messmer. Ceci met en lumière d'une part la sévérité de l'allergie aux venins mais également la tendance à proposer une ITA lors d'une réaction initiale importante. Il n'y avait pas de différence significative de sévérité en fonction de l'hyménoptère. Un patient avait présenté une réaction loco-régionale initialement, et a tout de même bénéficié d'une ITA : celui-ci était exposé professionnellement et souhaitait être désensibilisé.

À l'instar des données récentes, l'urticaire généralisée était fréquemment présente parmi les signes cliniques relevés dans notre échantillon (35).

Concernant les caractéristiques démographiques et médicales de nos patients, il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'hyménoptère. On note une tendance à l'hypertension artérielle dans le groupe des patients désensibilisés au venin de *Vespula*.

Les principales différences résidaient toutefois dans le bilan allergologique initial :

Le venin d'abeille induisait une réactivité significativement plus forte sur le plan cutané lors de la réalisation des intradermoréactions et le taux d'IgE spécifiques était deux fois plus élevé pour cet insecte que pour celui de la guêpe *Vespula*. Cette particularité devra alerter l'allergologue, qui ne devra pas sous-estimer un bilan peu réactif pour le venin de *Vespula*, qui n'élimine pas une allergie nécessitant une ITA.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative des TAB en fonction de l'hyménoptère. Cette donnée est à modérer en raison du nombre important de données manquantes ou de TAB ininterprétables. En effet, cette méthode n'a pas une reproductibilité optimale et n'était pas réalisée systématiquement avant 2015. De plus, notre analyse utilisait des valeurs ordinales, regroupant les TAB en « faiblement positif », « moyennement positif » ou « fortement positif ». L'utilisation de données numériques du TAB, à l'aide de leurs AUC par exemple, aurait probablement engendré des résultats plus précis.

D'après Bilò, une double sensibilisation *Vespula*-Poliste est retrouvée dans environ 50% des cas (34). Cependant, notre étude ne comporte que 2 patients ayant bénéficié d'une double ITA aux guêpes, et seulement 5 tests d'inhibition ont été réalisés. Ces tests étaient toutefois peu demandés il y a quelques années. De plus, nos analyses ne prennent pas en compte les taux des différents recombinaisons allergéniques des venins, dosages qui étaient très peu réalisés en pratique. Il est aussi possible que l'exposition à la guêpe Poliste soit faible dans la région de Limoges.

La tryptasémie sérique basale médiane de notre échantillon était de 4,7 µg/L, ce qui n'est pas plus élevé que la population générale. Nous notons toutefois que cette tryptase se rapproche du seuil de 5 µg/L établi par l'étude de Ruëff et al, qui augmenterait fortement le risque de

réaction sévère après une piqûre d'hyménoptère (86). En outre, cette valeur comporte un biais de valeurs manquantes, car ce dosage n'était pas réalisé de façon systématique auparavant. La réalisation d'un dosage de la tryptasémie basale à l'arrêt de l'ITA aurait été intéressant, afin d'étudier sa cinétique. En effet, d'après Dugas-Breit *et al.* on observe une légère diminution de la tryptasémie au cours de l'immunothérapie allergénique, en raison d'une diminution de la fonction mastocytaire (101).

Les 4 patients atteints de mastocytose représentaient 2,11% de notre échantillon, un pourcentage inférieur aux données de la littérature. En effet, la prévalence de la mastocytose est d'environ 1 cas pour 100 000 patients par an, et les désordres mastocytaires affectent environ 8% des patients atteints d'une allergie aux venins d'hyménoptères (114). Cependant, notre population comportait certainement des alpha-tryptasémies non diagnostiquées. De plus, les patients atteints de mastocytose doivent être désensibilisés au long cours, or les patients n'ayant pas terminé leur ITA n'étaient pas inclus dans notre analyse.

Les patients atteints de mastocytoses ont tous été piqués par l'hyménoptère incriminé durant l'ITA, sans réaction, puis n'ont pas subi de nouvelle piqûre après l'arrêt. Leur ITA a duré en moyenne 10 ans, ils ont tous décidé d'eux-mêmes de la stopper pour raisons personnelles.

Concernant l'évolution du bilan allergologique au cours de l'immunothérapie allergénique, on observe pour les venins de guêpe *Vespula* et d'abeille, une diminution significative de la quantité d'IgE spécifiques entre l'introduction et l'arrêt de l'ITA, ainsi qu'une diminution significative de la réactivité des intradermoréactions. Il n'y a pas de différence significative pour les tests d'activation des basophiles, l'utilisation des valeurs numériques de leur AUC aurait été certainement plus judicieuse.

Le sous-groupe de la guêpe *Poliste* présentait un trop faible effectif, ne permettant pas d'avoir des résultats significatifs, mais nous notons une diminution de la moyenne des IgE spécifiques et de la réactivité cutanée des IDR.

On observe également une augmentation significative des IgG4s durant l'ITA. Une fois le pic atteint en fin d'immunothérapie allergénique, ces dernières diminuent progressivement.

Au total, la diminution significative des IgEs associée à l'augmentation des IgG4s en fin de traitement concorde avec les études immunologiques récentes (95).

Pour aller plus loin, d'après l'étude de Golden dans le cadre de l'allergie à l'arachide, les patients ayant une quantité d'IgG supérieure à 3mg/L avaient un taux de réaction systémique à 1,6% contre 16% pour les patients avec une quantité inférieure (115). L'élévation des IgG4s de notre population en fin d'ITA avec une médiane de 6,37mg/L semble atteindre un seuil protecteur. Il ne faut toutefois pas omettre que c'est surtout l'aspect fonctionnel des IgG4s et des autres biomarqueurs qui induirait une protection, plus que leur quantité.

L'étude des facteurs de risque de réactions systémiques aux venins tels que la mastocytose, les cardiopathies, la consommation de bêtabloquants/d'IEC, l'âge, le sexe masculin ou le type d'insecte n'a pas démontré d'impact significatif au sein de notre échantillon concernant le risque de rechute en cas de nouvelle piqûre.

Il est important de souligner que les patients se faisaient plus fréquemment piquer durant leur ITA plutôt qu'après l'arrêt de celle-ci. Cette particularité est notamment due au fait que peu de patients ont bénéficié d'un suivi après l'arrêt de l'ITA, malgré la recommandation de l'équipe d'allergologie de Limoges de renouveler leur bilan allergologique tous les ans ou tous les deux ans après l'arrêt du traitement... Nous supposons qu'*a contrario* d'une réaction sévère, l'absence de nouvelle piqûre ou de l'absence de symptômes en cas de piqûre n'incite pas les patients à recontacter le service.

Toutefois, parmi les patients ayant été de nouveau piqués à distance de l'arrêt, nous notons une grande efficacité de l'ITA. En effet, 88,6% d'entre eux ont présenté une simple réaction locale. Ces résultats concordent avec les études, qui parlent d'efficacité variant entre 77 et 96% selon le venin (86,108).

Notre objectif principal était d'étudier le marqueur des facteurs bloquants, en se questionnant sur sa capacité à prédire une réaction anaphylactique après l'ITA.

Les facteurs bloquants sont le reflet fonctionnel d'anticorps, probablement composés de plusieurs classes d'immunoglobulines et notamment d'IgG4, induisant une inhibition de la réactivité des basophiles et des mastocytes. Ils semblent mettre en jeu une capture de l'allergène ainsi qu'une co-agrégation des récepteurs à IgEs (FcεRI et FcεRII). Aucune étude n'a encore utilisé les facteurs bloquants seuls comme critère d'arrêt d'une ITA.

La régression logistique utilisée n'a pas mis en évidence de prédiction significative de rechute en fonction du taux de facteurs bloquants ($p = 0,308$). Un seuil de facteurs bloquants fixé à 86,5% aurait une sensibilité de 75% et une spécificité de 64% pour déceler une éventuelle rechute. Ce seuil est plus bas que celui utilisé en pratique au CHU de Limoges, fixé à 95%.

Ces résultats ne permettent toutefois pas d'utiliser ce dosage dans ce contexte. En effet, malgré le grand nombre de patients analysés, l'effectif de patients suivis à l'arrêt de l'ITA est faible, ce qui diminue la puissance de notre étude.

De plus, afin de valider ce marqueur dans la pratique courante, une reproductibilité optimale de ce test serait nécessaire. Le protocole utilisé au CBRS utilise le sang d'un patient témoin (patient allergique au venin incriminé, non désensibilisé) afin de comparer l'inhibition de l'activation de ce témoin avec le sérum du patient ayant bénéficié de l'ITA. Or, l'étude étant fonctionnelle, elle doit se faire sur sang frais : le sang du témoin est ainsi changé fréquemment.

Par ailleurs, le taux de facteurs bloquants présente probablement une variabilité des seuils interindividuels, en raison de la différence de production des différentes immunoglobulines en fonction des patients. Enfin, cette technique n'est pas réalisée dans d'autres centres, et nous ne pouvons déterminer la reproductibilité entre les différents laboratoires.

Pour l'instant, les facteurs bloquants ne peuvent être utilisés avec confiance comme marqueur de l'efficacité d'une immunothérapie allergénique au venin d'hyménoptère.

Toutefois, l'étude d'autres marqueurs d'efficacité nous a permis de mettre en évidence la significativité de l'atopie pour prédire une rechute après ITA.

De plus, un de nos objectifs secondaires était d'évaluer si ces facteurs bloquants pouvaient refléter le taux d'IgG4s en fin d'ITA. Nos résultats mettent en évidence une corrélation significative entre le taux de facteurs bloquants et le taux d'IgG4s.

Ces résultats soulèvent une question importante : pourrions-nous nous passer du dosage des facteurs bloquants, technique manuelle non standardisée et chronophage, alors que la quantité d'IgG4s est corrélée de façon significative à ces facteurs ? Serait-ce utile de n'utiliser que les IgG4s ?

Concernant les IgG4s, une étude de Santos et *al.* en 2015 montre l'utilité du calcul du ratio IgG4s/IgEs en fin d'ITA plutôt que des IgG4s seuls pour différencier les patients allergiques des patients asymptomatiques (116). Cependant, d'autres études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le taux d'IgG4s ou le rapport IgEs/IgG4s et le succès de l'ITA (117). Nos résultats sont similaires à ces études, avec une absence de significativité concernant le dosage des IgG4s et la prédiction d'une rechute ($p = 0,297$).

Toutefois, l'augmentation significative des IgG4s durant l'ITA pourrait nous permettre en pratique de suivre la réponse immunitaire à ce traitement, en différenciant les patients répondeurs des non-répondeurs. L'utilisation comme biomarqueur des IgG4s au cours de l'ITA serait donc intéressante pour suivre régulièrement la réponse du patient.

Les mécanismes de l'immunothérapie allergénique ne sont pas tout à fait entièrement résolus, et les IgG4s ne sont probablement pas les seuls paramètres mis en jeu. Le dosage des facteurs bloquants semble prendre en compte en partie ces IgG4s, mais leur composition exacte est inconnue.

Une autre question soulevée concerne la cinétique de ces marqueurs biologiques : tout comme la quantité d'IgG4s, le taux de facteurs bloquants diminue significativement dans le temps après l'arrêt de l'ITA. Or, l'ITA aux venins d'hyménoptères confère d'après la littérature la meilleure immunité sur le long-terme, comparée à d'autres immunothérapies allergéniques. Cette protection serait efficace durant de nombreuses années, voire à vie (67,118).

Cette immunité au long cours semble discordante avec la diminution des facteurs bloquants et des IgG4s, si l'on considère que ceux-ci sont des marqueurs d'efficacité sur le long terme de l'ITA. Cette dernière serait conférée par leur aspect fonctionnel plutôt que par leur quantité, et par d'autres mécanismes indépendants des IgG4s (et par extension des facteurs bloquants), notamment par la production de lymphocytes B régulateurs et T régulateurs, associée à la modification de la réponse inflammatoire Th2 en Th1.

Notre travail présente quelques biais en rapport avec le recueil rétrospectif des données, et le nombre non négligeable de données manquantes. La puissance statistique pour évaluer un marqueur de rechute est faible, du fait d'un effectif insuffisant de patients suivis après l'arrêt de l'ITA.

Toutefois, cette étude de grande cohorte est la première concernant l'étude de l'ITA aux venins d'hyménoptères au CHU de Limoges. L'avantage de l'analyse des facteurs bloquants est sa capacité à mettre en évidence *in vitro* l'inhibition de l'activité cellulaire. Elle n'est pas une simple mesure quantitative d'immunoglobulines. Il serait intéressant de détailler la composition de ces facteurs bloquants, et d'évaluer la proportion des autres immunoglobulines, notamment les IgA et les IgG1. Ceci sera l'objet d'une étude à venir au CHU de Limoges, qui portera sur la proportion des IgA à l'initiation puis à l'arrêt de l'ITA, et leur éventuelle corrélation avec le taux de facteurs bloquants.

Conclusion

L'allergie aux venins d'hyménoptères est une pathologie sévère, potentiellement létale. En fonction du mode de vie (rural ou citadin), de la profession ou des loisirs, cette allergie peut fortement impacter la qualité de vie des patients. Le traitement par immunothérapie allergénique améliore celle-ci et permet de fortement diminuer l'incidence des réactions sévères. En revanche, l'interrogation principale après la réalisation d'une immunothérapie allergénique concerne son efficacité sur le long-terme.

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients allergiques aux venins d'hyménoptères. Nous décrivons dans cette étude rétrospective les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients ayant terminé leur immunothérapie allergénique au CHU de Limoges. Parmi notre échantillon, on observe une bonne adhésion thérapeutique, avec un nombre très faible d'arrêt précoce de l'ITA.

Au cours de l'immunothérapie allergénique, nous mettons en évidence une diminution significative de la réactivité du bilan allergologique cutané et biologique. Ce traitement démontre une bonne efficacité, d'environ 89%, en accord avec les différentes études.

Nous ne sommes toutefois pas parvenus à mettre en évidence de façon significative la performance des facteurs bloquants pour prédire un risque de rechute en cas de nouvelle piqûre après l'ITA. Parmi les autres marqueurs étudiés, le terrain atopique semble être en revanche un bon indicateur de risque de rechute. Le dosage des IgG4s en systématique à l'initiation de l'ITA, au cours, puis à l'arrêt de celle-ci pourrait être un biomarqueur de la réponse à ce traitement.

Cependant, les mécanismes de la protection immunitaire ne sont pas totalement résolus, et il n'existe pas de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'ITA.

L'étude à venir de la composition des facteurs bloquants pourrait permettre une meilleure compréhension de l'ITA, apporter une aide dans la décision d'arrêt de celle-ci, et ainsi améliorer la prise en charge des patients allergiques aux venins d'hyménoptères.

Références bibliographiques

1. Environment, John Wiley & Sons.
2. Bellmann H. Guide des abeilles, bourdons, guêpes et fourmis d'Europe. Lausanne-Paris: Delachaux et Niestlé. 1999. (Les compagnons du naturaliste).
3. Informations de l'INRA.
4. Brunet JL, Girodet B, Pham-Thi N. Principaux hyménoptères et autres arthropodes piqueurs et mordeurs de nos régions. *Rev Fr Allergol*. 1 févr 2022;62(1):5-17.
5. Le frelon asiatique [Internet]. Paris : Museum d'Histoire Naturelle. Disponible sur: <http://frelonasiatique.mnhn.fr/lutte>
6. Classement du frelon asiatique comme nuisible de première catégorie [Internet]. Sénat. 2015. Disponible sur: <https://www.senat.fr>
7. Viriot D, Sinno Tellier S, de Haro L. Ce frelon asiatique qui fait si peur : quoi de neuf en urgence ? *Toxicol Anal Clin*. 2015;27(2):S30.
8. Solley GO, Vanderwoude C, Knight GK. Anaphylaxis due to Red Imported Fire Ant sting. *Med J Aust* [Internet]. 3 juin 2002 [cité 2 févr 2023];176(11). Disponible sur: <https://www.mja.com.au/journal/2002/176/11/anaphylaxis-due-red-imported-fire-ant-sting>
9. Kemp SF, deShazo RD, Moffitt JE, Williams DF, Buhner WA. Expanding habitat of the imported fire ant (*Solenopsis invicta*) : A public health concern. *J Allergy Clin Immunol*. 1 avr 2000;105(4):683-91.
10. Roussel C, Birnbaum J, Van der Brempt X, Neukirch C. Traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptères et autres insectes. *Rev Fr Allergol*. févr 2022;62(1):62-76.
11. Wetterer JK. A South American fire ant, *Solenopsis nr. saevissima*, in Guadeloupe, French West Indies. *Biol Invasions*. 1 avr 2014;16(4):755-8.
12. David B, Grégoire C, Dandeu JP. Venins d'hyménoptères Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 janv 1997;37(8):1057-62.
13. Perez-Riverol A, Palma MS, Jakob T. Current challenges in molecular diagnostics of insect venom allergy. *Allergo J Int*. mai 2020;29(3):79-91.
14. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV, et al. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. *Front Immunol*. 6 sept 2019;10:2090.
15. Beaudouin E, Poncet P, Lavaud F. Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages. *Rev Fr Allergol*. 1 févr 2022;62(1):18-31.
16. Habermann E. Bee and Wasp Venoms: The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science*. 28 juill 1972;177(4046):314-22.
17. Nair BC, Nair C, Denne S, Wypych J, Arbesman CE, Elliott WB. Immunologic comparison of phospholipases A present in Hymenoptera insect venoms. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 1976;58(1, Part 1):101-9.
18. Blank S, Bilò MB, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Ollert M, Jakob T. Marker allergens in Hymenoptera venom allergy — Characteristics and potential use in precision medicine. *Allergo J Int*. 1 févr 2021;30(1):26-38.
19. Jin C, Focke M, Léonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2010;125(1):184-190.e1.
20. 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*. 1 avr 2013;131(4):1239-42.
21. Müller UR. Insect Venoms. In: Ring J, éditeur. *Chemical Immunology and Allergy* [Internet]. S. Karger AG; 2010 [cité 13 févr 2023]. p. 141-56. Disponible sur:

<https://www.karger.com/Article/FullText/315948>

22. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):588-600.
23. 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.* 22 juin 2021;31(3):228-35.
24. 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.* 14 mai 2020;12(5):323.
25. Dzviga C, Sullerot I. Épidémiologie de l'allergie aux venins d'hyménoptères. *Rev Fr Allergol.* févr 2022;62(1):32-7.
26. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2005;115(3):439-47.
27. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity*. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* nov 2005;60(11):1339-49.
28. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2015;135(4):956-963.e1.
29. Girodet E, Renaudin JM. Allergie aux venins d'hyménoptères : aspects professionnels et médico-légaux. *Rev Fr Allergol.* févr 2022;62(1):59-61.
30. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* sept 2001;56(9):813-24.
31. Demoly P. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *M/S : médecine sciences.* mars 2003;19(3):327-36.
32. Rothschild AM. Histamine release by bee venom phospholipase A and mellitin in the rat. *Br J Pharmacol Chemother.* août 1965;25(1):59-66.
33. Müller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy.* juill 2002;57(7):570-6.
34. 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* [Internet]. oct 2019 [cité 14 nov 2022];(online first). Disponible sur: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/online-first/738/reviewbrclinical-aspects-hymenoptera-venom-allergy-immunotherapy.asp?pgg=1>
35. Bourrain JL, Bouvier M, Lefèvre S. Manifestations cliniques de l'allergie aux venins d'hyménoptères. *Rev Fr Allergol.* févr 2022;62(1):38-43.
36. Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy.* déc 2015;13(1):21.
37. 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.* oct 2019;74(10):1969-76.
38. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993;48(14 Suppl):36-46.
39. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2005;5(4):355-8.

40. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet*. févr 1977;309(8009):466-9.
41. Mueller HL. Further Experiences with Severe Allergic Reactions to Insect Stings. *N Engl J Med*. 20 août 1959;261(8):374-7.
42. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2008;8(4):330-7.
43. Worm M, Francuzik W, Renaudin J -M., Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. juin 2018;73(6):1322-30.
44. Reisman R, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. sept 1989;84(3):331-7.
45. Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. déc 1995;75(6 Pt 1):522-4.
46. De Bandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF, Herman D. Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol*. juin 1997;24(6):1195-7.
47. Berríos RR, Serrano LA. Bilateral Optic Neuritis After a Bee Sting. *Am J Ophthalmol*. mai 1994;117(5):677-8.
48. Kaarthigeyan K, Jothilakshmi K, Sivanandam S, Matthai J. Nephrotic syndrome following a single bee sting in a child. *Indian J Nephrol*. 2012;22(1):57.
49. Hughes RL. A Fatal Case of Acute Renal Failure From Envenoming Syndrome After Massive Bee Attack: A Case Report and Literature Review. *Am J Forensic Med Pathol*. mars 2019;40(1):52-7.
50. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. avr 2017;232:1-4.
51. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol*. janv 2004;29(1):93-5.
52. Mingomataj EC, Bakiri AH. Episodic hemorrhage during honeybee venom anaphylaxis: potential mechanisms. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(4):237-44.
53. Schmidt JO. Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera. *Toxicon*. août 2018;150:96-104.
54. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 16 mars 2017;129(11):1420-7.
55. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. févr 2017;37(1):153-64.
56. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. mars 2020;75(3):535-45.
57. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):275-80.
58. Chatain C, Van der Brempt X. Allergie au venin d'hyménoptère, désordres mastocytaires clonaux et alpha-tryptasémie héréditaire. *Rev Fr Allergol*. févr 2022;62(1):52-8.
59. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. déc 2016;48(12):1564-9.

60. Lyons JJ. Hereditary Alpha Trypsinemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2018;38(3):483-95.
61. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.* 14 janv 2021;137(2):238-47.
62. Abecassis A, Vitte J, Sahli W, Michel M. Cellules de l'allergie : mise au point sur les mastocytes et les éosinophiles. *Rev Fr Allergol.* nov 2022;62(7):598-603.
63. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* oct 2014;69(10):1397-404.
64. Popin E, Jacquier JP, Lambert C. Diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères. *Rev Fr Allergol.* févr 2022;62(1):44-51.
65. Lavaud F, Perotin JM, Fontaine JF. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères : comment faire la différence ? *Rev Fr Allergol.* avr 2010;50(3):132-6.
66. Van Der Brempt X. Diagnostic des allergies aux venins d'hyménoptères (AVH) : comparaison des prick-tests (PT) et des intradermoréactions (IDR). *Rev Fr Allergol.* 1 mai 2021;61(4):250.
67. Bilò M, 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.* 20 juin 2019;29(3):180-205.
68. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy.* mai 2011;3(5):637-51.
69. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy.* avr 2013;68(4):542-4.
70. Zink A, Schuster B, Winkler J, Eyerich K, Darsow U, Brockow K, et al. Allergy and sensitization to Hymenoptera venoms in unreferral adults with a high risk of sting exposure. *World Allergy Organ J.* 2019;12(7):100039.
71. Royer B, Harraga S, Meyer JP, Lustgarten V, Adessi B, Kantelip JP, et al. Valeur diagnostique des prick-tests, des IgE spécifiques et du test de libération d'histamine pour le diagnostic de routine d'allergie aux hyménoptères. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* mars 2004;44(2):144-50.
72. Mueller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. *Insect Sting Allergy Clin Pict Diagn Treat [Internet].* 1990 [cité 20 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19910504125>
73. Jakob T, Müller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2017;17(5):363-72.
74. 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(4):365-9.
75. Korošec P, Šilar M, Eržen R, Čelesnik N, Bajrović N, Zidarn M, et al. Clinical Routine Utility of Basophil Activation Testing for Diagnosis of Hymenoptera-Allergic Patients with Emphasis on Individuals with Negative Venom-Specific IgE Antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):363-8.
76. Peternelj A, Silar M, Bajrović N, Adamić K, Music E, Kosnik M, et al. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr.* juin 2009;121(9-10):344-8.
77. Sainte-Laudy, Sabbah, Drouet, Lauret, Loiry. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene

- C4 release: Venom allergy diagnosis by flow cytometry. *Clin Exp Allergy*. août 2000;30(8):1166-71.
78. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. oct 2004;59(10):1102-9.
 79. Ronot X, Grunwald D, Mayol JF, Boutonnat J. La cytométrie en flux. *LAVOISIER*. 2006. 457 p.
 80. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: Present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom*. juill 2008;74B(4):201-10.
 81. Donald MacGlashan J. Marked Differences in the Signaling Requirements for Expression of CD203c and CD11b versus CD63 Expression and Histamine Release in Human Basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(3):243-52.
 82. Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W, Sturm GJ. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: Characteristics and differences to CD63 upregulation. *Cytometry B Clin Cytom*. sept 2010;78B(5):308-18.
 83. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51.
 84. Vitte J, Sabato V, Tacquard C, Garvey LH, Michel M, Mertes PM, et al. Use and Interpretation of Acute and Baseline Tryptase in Perioperative Hypersensitivity and Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2021;9(8):2994-3005.
 85. Michel M, Klingebiel C, Vitte J. Tryptase in type I hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. sept 2022;S1081120622017094.
 86. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2009;124(5):1047-54.
 87. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines: BSACI venom allergy guidelines. *Clin Exp Allergy*. sept 2011;41(9):1201-20.
 88. Koschel DS, Schmies M, Weber CN, Höffken G, Balck F. Tolerated sting challenge in patients on Hymenoptera venom immunotherapy improves health-related quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):226-30.
 89. Alqurashi W, Ellis AK. Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 sept 2017;5(5):1194-205.
 90. Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H₁-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. août 2007;62(8):830-7.
 91. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia 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 Médecine Urgence*. 1 sept 2016;6(5):342-64.
 92. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A Case for Venom Treatment in Anaphylactic Sensitivity to Hymenoptera Sting. *N Engl J Med*. 30 mai 1974;290(22):1223-7.
 93. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen

- immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy. mars* 2017;72(3):342-65.
94. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy. mars* 2010;65(3):391-5.
 95. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, Zidarn M, Rijavec M. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Immune Mechanisms of Induced Protection and Tolerance. *Cells*. 22 juin 2021;10(7):1575.
 96. Jutel M, Müller UR, Fricker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. oct 1996;26(10):1112-8.
 97. Bussmann C, Xia J, Allam JP, Maintz L, Bieber T, Novak N. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy: Early markers for protection during VIT. *Allergy. déc* 2010;65(12):1558-65.
 98. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy. août* 1989;44(6):412-8.
 99. Flicker S, Valenta R. Renaissance of the Blocking Antibody Concept in Type I Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(1):13-24.
 100. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arned J, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 sept 1999;163(5):2944-52.
 101. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, Arnold A, Pfundstein G, Küchenhoff H, et al. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy [Internet]*. janv 2010 [cité 26 nov 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2009.03436.x>
 102. Schoos AMM, Bullens D, Chawes BL, Costa J, De Vlieger L, DunnGalvin A, et al. Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Front Immunol*. 3 nov 2020;11:568598.
 103. Chatain C, Birnbaum J. Alerte sur les tensions récurrentes sur les extraits de venins d'hyménoptères – courrier du Groupe de Travail Insectes Piqueurs de la Société Française d'Allergologie et de l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie aux tutelles françaises. *Rev Fr Allergol*. févr 2022;62(1):93-5.
 104. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy. avr* 2018;73(4):744-64.
 105. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2012 [cité 23 nov 2022];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008838.pub2/full>
 106. 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(3):225-9.
 107. Bilò M, 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*. 20 juin 2019;29(3):180-205.
 108. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1992;89(2):529-35.

109. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. mai 2014;44(5):736-46.
110. Golden DBK. Venom Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. févr 2020;40(1):59-68.
111. Golden DB. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2006;6(4):289-93.
112. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. mai 2020;31(S25):1-101.
113. Stock R, Fischer T, Aßmus K, Zoeller N, Ackermann H, Kaufmann R, et al. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). *World Allergy Organ J*. janv 2021;14(1):100496.
114. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Anaphylaxis and C-kit Mutations: An Unexpected Association. *Curr Allergy Asthma Rep*. août 2015;15(8):49.
115. Golden DBK, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. sept 1992;90(3):386-93.
116. Santos AF, James LK, Bahnson HT, Shamji MH, Couto-Francisco NC, Islam S, et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2015;135(5):1249-56.
117. Golden DBK, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1996;97(2):579-87.
118. Martini M, Corsi A, Agolini S, Marchionni A, Antonicelli L, Bilò MB. High long-term efficacy of venom immunotherapy after discontinuation. *Allergy*. juill 2020;75(7):1793-6.

Annexes

Annexe 1. Amines, polypeptides et enzymes selon les genres d'hyménoptères	122
Annexe 2. Facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire	123
Annexe 3. Conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique	124
Annexe 4. Protocole de l'ultra-rush au venin de guêpe <i>Vespula</i>	125
Annexe 5. Protocole de l'ultra-rush au venin d'abeille	126
Annexe 6. Protocole du Test d'Activation des Basophiles au CHU de Limoges	127
Annexe 7. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)	131
Annexe 8. Protocole des Facteurs Bloquants au CHU de Limoges	132

Annexe 1. Amines, polypeptides et enzymes selon les genres d'hyménoptères

	Abeille	Guêpe <i>Vespula</i>	Guêpe <i>Polistes</i>	Frelon <i>Vespa</i>
Amines biogènes				
Histamine	+++	+++	+++	+++
Sérotonine	-	++	++	++
Dopamine	+	+	+	+
Adrénaline	-	+	+	+
Noradrénaline	+	+	+	+
Acétylcholine	-	-	-	++
Polypeptides et protéines				
Mellitine	+++	-	-	-
Apamine	++	-	-	-
Peptide MCD	++	-	-	-
Bradykinine	-	+	+	+
Antigène 5	-	+++	+++	+++
Icarapine	++			
Sécapine	+			
Asmine	+			
Tertiapine	+			
Procamine	+			
Enzymes				
Phospholipases	+++	+++	+++	++
Hyaluronidase	++	++	++	+
Phosphatase acide	+	+	+	++
Cholinestérase	-	+	+	+
Histidine décarboxylase	-	+	+	-
N-gly-pro-aryl-amidase	+	+	+	+
Protéases	+	+	+	+
Carboxyestérase	++			
Carboxypeptidase	++			
Dipeptidylpeptidase	++	++		

Annexe 2. Facteurs favorisant la dégranulation mastocytaire

- Variations thermiques marquées (bains chauds),
- Exercice physique intense,
- Traumatismes, émotions, stress,
- Piqure par venins d'hyménoptères (abeille, guêpes),
- Aliments histamino-libérateurs : alcool, blanc d'œuf, chocolat, fraises, ananas, fruits exotiques, crustacés, poissons, tomates...
- Médicaments histamino-libérateurs : quinolones, produits de contraste iodé, curares, morphiniques, vancomycine...
- D'autres médicaments, de façon plus controversée : aspirine, AINS, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Aliments riches en histamine	
Aliments frais	Aliments en conserve
<p>Œufs : blanc d'œuf</p> <p>Légumes : Epinards, tomate, petits pois, choux</p> <p>Fruits :</p> <p><u>Frais, jus</u> : agrumes, banane, fraises</p> <p><u>Secs</u> : noix, noisettes, cacahuète</p> <p>Poissons, coquillages, crustacés : Thon, sardine, saumon, anchois, maquereaux, crustacés</p> <p>Viande : Bovine, foie de porc</p>	<p>Fromages fermentés : camembert, cheddar, emmenthal, gouda, parmesan, roquefort</p> <p>Charcuterie : saucisson sec, jambon et toute la charcuterie emballée</p> <p>Fruits : Jus, confitures, glaces et sorbets et autres produits contenant des agrumes, banane,</p> <p><u>fraisesSecs</u> : noix, noisettes, cacahuètes contenus dans les pralinés, glace, biscuits, confiserie, céréales</p> <p>Légumes : Choucroute</p> <p>Poissons : Poissons surgelés, séchés, fumés, œufs de poisson, conserves de poisson</p> <p>Boissons alcoolisées fermentées ou distillées : Bière, vin, vin de noix, liqueur de noisette</p> <p>Divers : Chocolat et cacao</p>

Aliments riches en tyramine
<p>Fromages : cheddar, boursault, gruyère, emmenthal, brie, camembert, parmesan,</p> <p>Poissons : hareng saur, salé, séché, thon, caviar</p> <p>Charcuterie : saucisses fermentées (salami...)</p> <p>Légumes : pommes de terre, tomate, choux, épinards, concombre</p> <p>Boissons alcoolisées : vins rouges, vins blancs</p> <p>Divers : chocolat, gibier faisandé, raisin, extrait de levures</p>

Source : E-allergie.com

Annexe 3. Conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique

Identification du médecin prescripteur	Identification du patient
--	---------------------------

Date de prescription :

Conseils en cas de risque de réactions allergiques graves

Vous souffrez de graves allergies à
Ces réactions peuvent débuter par des signes légers puis rapidement s'aggraver au cours du temps...

Il est donc essentiel que vous puissiez reconnaître les signes annonciateurs et les signes de gravité de votre allergie et que vous sachiez comment utiliser l'adrénaline injectable qui vous est prescrite ce jour

Signes annonciateurs :

- Démangeaisons des mains, pieds, du tronc, des yeux ou du nez
- Gonflement des lèvres
- Urticaire débutante (éruption ressemblant à des piqûres d'orties)
- Nez qui coule, éternuements volontiers en "salve"
- Larmolement
- Douleurs abdominales, nausées

Signes de gravité :

- Difficultés pour respirer ou sifflements dans la poitrine
- Malaise, palpitations, "voile noir" devant les yeux, bourdonnements d'oreille
- Pâleur, transpiration abondante ("sueurs froides"), tremblements, "chair de poule"

Attitude en cas de signes annonciateurs :

- Vérifier que l'adrénaline est à portée de mains
- Appeler votre médecin en urgence
- Si vous ne sentez aucun signe de gravité, vous pouvez prendre d'emblée un comprimé d'antihistaminique (Aérius®, Clarityne®, Kestin®, Mizollen®, Polaramine®, Réactine®, Telfast®, Virlix®, Xyzall®, Zyrtecset®, Wistamm®...)
- Vous pouvez éventuellement prendre deux comprimés de corticoïdes, mais jamais seuls car ces médicaments n'agissent pas avant un délai de 2 heures, ce délai peut être dangereux

Attitude en cas de signes de gravité :

- Allongez-vous, les jambes légèrement surélevées
- Injectez-vous ou faites-vous injecter 0,15 à 0,30 mg d'adrénaline en intramusculaire ; les sites de choix pour faire cette piqûre sont : la face externe d'une cuisse (à hauteur de la poche du pantalon), la partie haute et externe d'une fesse ou encore une épaule
- Appeler votre médecin, S.O.S. médecin ou le SAMU
- En cas de difficultés respiratoires, prenez également une bouffée d'aérosol-doseur de Bricanyl® ou Ventoline® que vous pouvez recommencer 10 min après si les difficultés respiratoires persistent
- Si ces premières mesures sont inefficaces, injectez une autre dose d'adrénaline 5 à 10 min après la première, toujours en intramusculaire. Si elles sont partiellement efficaces ou si leur effet tend à s'estomper, répétez la même dose d'adrénaline 5 à 10 min après la première.

Conservation de l'adrénaline :

- L'adrénaline (Anapen®, Emerade®, IEXT®, EpiPen®) se conserve à température ambiante et à l'abri de la lumière et si vous vous déplacez, vous devez l'avoir près de vous.
- Vérifiez régulièrement la date de validité.

Signature du médecin |

Source : E-Allergie.com

Annexe 4. Protocole de l'ultra-rush au venin de guêpe Vespula



ULTRA RUSH Guêpe vespula

Etiquette du patient

Date J1 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		0.1 µg 0.1 ml de 1 µg				
T30		1 µg 0.1ml de 10 µg				
T60		10 µg 0.1 ml de 100 µg				
T90 (1h30)		20 µg 0.2 ml de 100 µg				
T150 (2h30)		30 µg 0.3 ml de 100 µg				
T210 (3h30)		40 µg 0.4 ml de 100 µg				
T210 + 1 h						

Date J15 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		50 µg 0.5 ml de 100 µg				
T30		50 µg 0.5 ml de 100 µg				
T30 + 1 h						

Date J45 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		100 µg 1 ml de 100 µg				
T0 + 1 h						

Annexe 5. Protocole de l'ultra-rush au venin d'abeille



ULTRA RUSH Abeille Apis

Etiquette du patient

Date J1 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		1 µg 0.1 ml de 10 µg				
T30		5 µg 0.5ml de 10 µg				
T60		10 µg 0.1 ml de 100 µg				
T90		20 µg 0.2 ml de 100 µg				
T + 1 h						

Date J8

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		30 µg 0.3 ml de 100				
T30		50 µg 0.5 ml de 100				
T + 1 h						

Date J15 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		100 µg 1 ml de 100 µg				
T + 1 h						

Date J21 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		150 µg 1.5 ml de 100 µg				
T+ 1 h						

Date J36 :

Etapes	Heure	Dose	TA	Pouls	Autre Surveillance	Signature
T0		150 µg 1.5 ml de 100 µg				
T+ 1 h						

Annexe 6. Protocole du Test d'Activation des Basophiles au CHU de Limoges

 Laboratoire du CHU de Limoges	TEST ACTIVATION DES BASOPHILES CCR3/CD63 Mode opératoire	IMM AICEL 0003 G
		Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH
		Page 1/4

I. **OBJECTIF**

Cette procédure décrit le test d'activation allergène dépendant des basophiles humains dans le cadre d'hypersensibilité immédiate

II. **DESCRIPTIF**

1. **ECHANTILLONS :**

Le sang veineux est prélevé de préférence sur EDTA (conservation 24h-tube correctement rempli) mais peut être également prélevé sur ACD ou sur héparine. Le patient ne doit pas être sous antihistaminiques ou autres substances susceptibles d'interférer avec la réactivité des basophiles depuis 8 jours. Il ne doit pas avoir fait de choc anaphylactique ou autres réactions allergiques dans les 4 semaines précédant le test d'activation.

2. **MATERIEL ET REACTIFS :**

A. **MATERIEL**

Cytomètre en flux (FACS Canto II)
Pipettes
Minuteur
Tubes à hémolyse 5 ml 12*75
Bain-marie
Centrifugeuse

B. **REACTIFS**

- Héparine à 5000 U/ml	REA 222
- Réactif de LYSE	REA 235
- Tampon d'activation avec IL3	REA 238
- Tampon EDTA	REA 237
- Allergènes cf instruction.	IMM AICEL 0005 et listing IMM-AICEL-0030E
- Anti-IgE Coulter (témoin positif)	REA 227
- FMLP	REA 221
- Anti-CD63 PE	REA 224
- Anti-IgE FITC	REA 225
- Anti-CCR3 Alexa fluor 647	REA 260
- PBS	

 <p>Laboratoire du CHU de Limoges</p>	<p>TEST ACTIVATION DES BASOPHILES CCR3/CD63 Mode opératoire</p>	<p>IMM AICEL 0003 G</p>
		<p>Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH</p>
		<p>Page 2/4</p>

C. MODE OPERATOIRE

1. Dilution des allergènes.

- Diluer les allergènes dans le tampon d'activation avec IL3
- Préparer 3 dilutions pour chaque allergène connu selon IMM AICEL 0005

2. Préparer les contrôles positifs et identifier les tubes:

- Diluer l'anti-IgE Coulter au 1/500^e et le FMLP au 1/100^e dans le tampon d'activation (Tampon Ca²⁺ +IL3)
- Identifier les tubes. : **5 tubes témoins** (3 négatifs, les positifs : FMLP et anti IgE Coulter)
3 tubes tests par allergène (3 dilutions)

3. Distribuer dans des tubes à hémolyse de 5 ml

25µl de tampon d'activation (témoins négatifs)
25µl des contrôles positifs (tubes témoins positifs)
25µl des dilutions d'allergènes.

+50 µl de tampon d'activation dans chaque tube
+25 µl de sang pur dans chaque tube

+10µl du mélange des marqueurs : anti-CCR3 au 1/40 et anti-CD63 au 1/40 volume en quantité suffisante dans le tampon d'activation
Exemple : 20 tubes à distribuer (+4 pour volume mort) **vol total mélange=24x10=240µl**
Vol **chaque Ac** pour le mélange=240/40=6 µl. On distribue 2 Anticorps au 40^{ème} soit 12µl
Vol **tampon d'activation=240-12=228µl**

4. Incubation

Homogénéiser et incuber **30 min à 37°C** au bain marie couvercle fermé.

5. Stopper la réaction/marquage de l'Anti IgE

Ajouter **50µl de tampon EDTA** pour stopper la réaction puis distribuer **10µl d'anti IgE dilué au 1/40** homogénéiser et incuber **15 min** à l'obscurité entre 2°C et 8°C.

6. Lyse

Ajouter **4 ml** de réactif de **lyse** et incuber **10 min** à température ambiante à l'obscurité. **Centrifuger** à 600 g (1800trs/mn) pendant 5 mn
➤ **Décanter** le surnageant et ajouter **325µl de tampon PBS**.

D. LECTURE

L'**analyse** cytométrique est effectuée sur le cytomètre BD FACS CANTO II.

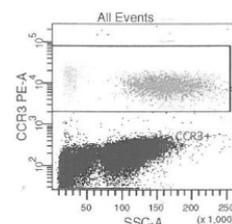
 Laboratoire du CHU de Limoges	TEST ACTIVATION DES BASOPHILES CCR3/CD63 Mode opératoire	IMM AICEL 0003 G
		Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH
		Page 3/4

1. Analyse

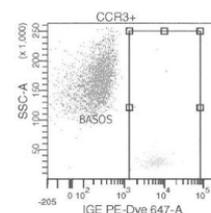
Utiliser le protocole (Experiment) **CCR3Alexa647IgE**.

Vérifier au préalable la standardisation du protocole avec les billes CST

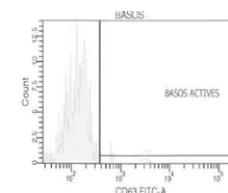
Placer sur le premier témoin négatif, la fenêtre correspondant aux cellules à analyser sur le dot-plot structure/CCR3 (graphe). L'anti CCR3 permet la séparation des basophiles et des éosinophiles



Fenêtrer les cellules IgE+ sur le dot-plot IgE FITC/SS (compter si possible 300 basophiles)



Placer le curseur des basophiles activés après le pic du CD63 négatifs.
Ne pas déplacer le curseur et la fenêtre lors de la lecture des tubes suivants.



2. Transfert des résultats

Transférer les résultats obtenus sur le poste de retraitement selon l'instruction IMM INF 0011, afin de retraiter si besoin les dots plots.

3. Batch - statistiques

Créer un batch d'analyses et importer les résultats dans le tableur EXCEL approprié « algorithme index Basos » selon l'instruction IMM INF 0012

3. INTERPRETATION DES RESULTATS

Voir la procédure IMM AICEL 0022

1. LOGIGRAMME

Qui	Quoi ?	Comment ?
Techniciens	Dilution des allergènes, du FLMP au 1/100 et de l'IgE au 1/500 dans le Tampon d'activation	IMM AICEL 0005 Dilution des allergènes
Techniciens	Identifier : 5 tubes témoins (3 négatifs, FMLP et anti IgE Coulter) 3 tubes tests par allergène	
Techniciens	Ajouter dans Tubes neg 25µl tampon activation Tubes pos 25 µl témoins positifs Tubes allergènes 25 µl dilutions allergènes	
Techniciens	Distribuer 50µl de tampon activation dans tous les tubes	
Techniciens	Ajouter 25 µl de sang + 10µl mélange Ac (anti Ccr3 1/40-CD 63 1/40) dans chaque tube Incuber 30 min 37°C	
Techniciens	Ajouter 50µl Tampon EDTA + 10µl anti IgE au 1/40 Incuber 15 min entre +2°et +8°C à l'obscurité	
Techniciens	Ajouter 4 ml lyse-incuber 10 min Centrifuger 5min à 600g 1800trs/min Décanter puis ajouter 325µl PBS	
Techniciens	Lecture sur le BD FACS Canto II Onglet allergo-Experiment « CCR3Alexa647IgE »	Classeur IMM ICEL MAT 1 CANTO II
Techniciens	Transférer les résultats sur poste retraitement Créer batch analyse Intégrer les résultats dans l'algorithme « index basos » Imprimer le résultat	IMM AICEL 0024 transfert des résultats IMM AICEL 0025 Création Batch D'Analyse IMM AICEL 0019 Utilisation d'Algorithme
Biologiste	Résultats à rentrer et valider dans Glims	PBH POSTA 0001 Validation et diffusion des résultats IMM POSTA 0005 revue et validation manuelle des résultats.



Seule la version électronique en vigueur fait foi. Elle annule et remplace la version précédente.

Annexe 7. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

NOM : Prénom :

ALLERGIES :

TROUSSE D'URGENCE

1. Adrénaline :
2. Bronchodilatateur :
+ Chambre d'inhalation
3. Antihistaminique :
4. Divers :

EIPPEN



Ecrire le nom du médicament



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Placer l'extrémité orange de l'agresseur sur le nez et aspirer à l'expiration

JEXT



Ecrire le nom du médicament



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Placer l'extrémité orange de l'agresseur sur le nez et aspirer à l'expiration

ANAPEN



Ecrire le nom du médicament



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Placer l'extrémité orange de l'agresseur sur le nez et aspirer à l'expiration

EVERADE



Ecrire le nom du médicament



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Appuyer fermement la petite orange dans le capot jusqu'à entendre un clic et attendre 10 sec.



Placer l'extrémité orange de l'agresseur sur le nez et aspirer à l'expiration

Ver 18.5

UNE REACTION ALLERGIQUE PENDANT OU JUSTE APRES UN REPAS
J'ÉVALUE IMMÉDIATEMENT LA GRAVITÉ DE LA RÉACTION



La réaction est GRAVE
si 1 seul des signes parmi :

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Mains, pieds, cuir chevelu me démangent
- Je me sens mal ou bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes :

Cela peut être encore plus grave si plusieurs de ces signes sont associés

La réaction est MODÉRÉE

- Ma bouche pique, mes lèvres gonflent
- Mes yeux piquent, mon nez coule
- Des plaques rouges qui démangent
- J'ai un peu mal au ventre
- et j'ai envie de vomir
- Autres signes :

MAIS JE PARLE et RESPIRE BIEN

LES BONS REFLEXES

1. Allonger l'enfant ou le laisser ½ assis en cas de gêne respiratoire
2. Injecter dans la face antéro-externe de la cuisse
3. Puis appeler SAMU (15 ou 112)
4. Si gêne respiratoire : Inhaler avec la chambre d'inhalation
5. Jusqu'à 4 à 10 bouffées, à répéter selon la gêne après 10 à 15 minutes.

En attendant les secours, une 2^e INJECTION de peut être faite si les symptômes persistent après 5 minutes ou plus.

LES BONS REFLEXES

1.
2.
3. Surveiller l'enfant jusqu'à disparition des symptômes
4. Prévenir les parents, contacter le médecin.

EN L'ABSENCE D'AMÉLIORATION
J'ÉVALUE DE NOUVEAU LA GRAVITÉ DE LA RÉACTION

CLIQUEZ vers la fin du formulaire

Annexe 8. Protocole des Facteurs Bloquants au CHU de Limoges

 Laboratoire du CHU de Limoges	FACTEURS BLOQUANTS Mode opératoire	IMM AICEL 0004 G
		Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH
		Page 1/3

I. OBJECTIF

Cette instruction décrit la recherche d'anticorps bloquants pouvant se trouver dans le sérum de patients en cours de désensibilisation

II. PRELEVEMENT PATIENT :

Les sérums des patients à tester
Tube EDTA d'un patient positif à l'allergène demandé, dont l'activation des basophiles (fluorescence du CD63) diminue avec les dilutions de l'allergène.

III. MATERIEL :

Cytomètre en flux (FACS Canto II)
Pipettes
Minuteur
Tubes à hémolyse 5 ml 12*75
Bain-marie
Centrifugeuse

IV. REACTIFS :

Héparine à 5 000 U.I / ml	REA 222
Contrôle pos anti IgE	REA 227
Venin de guêpe vespula 100ug/ml	
Venin d'abeille 100ug/ml	
Venin de guêpe poliste 100ug/ml	
PBS	
Lyse	REA 235
Pool de sérums négatifs	IMM E SEA ICEL 248
Sérum positif en facteurs bloquants (positif au venin testé)	IMM E SEA ICEL 272
RPMI sans rouge phénol	IMM F SEA ACFM 257
Tampon Ca ⁺⁺	REA 236
Anticorps Anti CCR3 Alexa 647	REA 260
Anticorps Anti CD63 PE	IMM F SEA ACFM 224
Tampon EDTA	IMM E SEA ICEL 237

V. TECHNIQUE

⚡ Préparation des dilutions du témoin positif et des allergènes

Ces dilutions se font dans du RPMI

Le témoin positif: Diluer le témoin pos anti IgE au 1/500 dans du RPMI

Allergènes : Diluer le venin au 1/400 car concentration finale voulue = 83ng/MI.

⚡ Préparation des dilutions de sérums

Les dilutions des sérums patients et du pool positif facteurs bloquants se feront au 1/4 soit 25µl de sérum patient à tester ou pool positif facteurs bloquants + 75µl pool de sérums négatifs.



Seule la version électronique en vigueur fait foi. Elle annule et remplace la version précédente.

 Laboratoire du CHU de Limoges	FACTEURS BLOQUANTS Mode opératoire	IMM AICEL 0004 G
		Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH
		Page 2/3

⚡ **Pré-incubation sérum/venin (voir tableau)**

Tubes Neg (x3): 33 µL de RPMI avec 33 µL du sérum neg
Tube pos IgE : 33 µL de témoin pos IgE avec 33µL du sérum neg
Tubes pos facteurs bloquants : 33 µL de la dilution de venin avec 33 µL des dilutions du pool positif en facteurs bloquants
Tubes 100 % (x2): 33 µL de la dilution de venin avec 33µL du sérum neg

Tubes patients : 33 µL de la dilution de venin avec 33µL de chaque dilution de sérum des patients à tester.

Incuber pendant **20 minutes** à température ambiante avant la distribution des cellules.

⚡ **Préparation des cellules :**

Centrifuger le tube EDTA à 400 G (1500trs/min) pendant 10 min.
 Retirer le plasma et compléter à niveau avec du Tampon Ca++ supplémenté en héparine (2ul d'héparine par ml de tampon Ca++)

⚡ **Préparation des Anticorps fluorescents**

Mélange d'Anticorps: Préparer le mélange d'Anti CD63 PE au 1/40 et anti CCR3 Alexa 647 1/40

⚡ **Distribution sang et Anticorps fluorescents selon tableau**

Déjà incubé
pendant 20 min

Volume Réactif µL/tube		RPMI	TEMOIN POS IgE Dilué	DILUTION DU VENIN	SERUM	SANG	Mélange Ac CD 63/CCR3
Négatifs(x3)		33			33 pool neg	33	10
IgE			33		33 pool neg	33	10
Te Pos facteurs bloquants Dilué au	1/4			33	33 sérum pos facteurs bloquants au1/4	33	10
Témoin 100% (x2)				33	33 pool neg	33	10
Sérum patient dilué au	1/4			33	33 dilué au 1/4	33	10

⚡ **Incubation**

Homogénéiser et incuber 30 min à 37°C



Seule la version électronique en vigueur fait foi. Elle annule et remplace la version précédente.

 Laboratoire du CHU de Limoges	FACTEURS BLOQUANTS Mode opératoire	IMM AICEL 0004 G
		Approuvé par : AHMED BOUMEDIENE PH
		Page 3/3

⚡ Arrêt de la réaction et marquage anti IgE

Après incubation ajouter 50µl de tampon EDTA pour stopper la réaction puis distribuer 10µl d'anti IgE dilué au 1/40 homogénéiser et incuber 15 min à l'obscurité entre 2°C et 8°C.

Distribuer 4 ml de réactif de lyse, mélanger légèrement et incuber pendant 10 min à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Centrifuger les tubes pendant 5 minutes à 600 G (1800 tr/mn)

Eliminer le surnageant par aspiration ou par retournement.

Resuspendre le culot cellulaire dans 325µl de PBS

VI. LECTURE AU CYTOMETRE

FACS CANTO II

Logiciel « BD FACS DIVA »

Environnement : routine

Onglet "Allergo" Experiment "CCR3 Alexa 647"

Préparer une worklist et la renommer « facteurs bloquants » avec la date.

Sur le spécimen indiquer le numéro de dossier ou le nom du patient dont les cellules sont positives et le venin testé.

Sur les tubes indiquer le nom et le numéro de dossier de chaque patient et la dilution des sérums testés

Transférer les résultats selon IMM INF 0011 Sauvegarde et transfert des résultats sur poste analyse

VII. INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats sont rendus par les biologistes responsables.

On compare l'activation des basophiles en présence ou non de sérum.

Les agents bloquants contenus dans le sérum induisent une inhibition de l'activation des basophiles. Une absence de réponse en présence de sérum est en faveur de la présence de facteurs bloquants à

condition que le tube témoin « 100 % » présente une forte activation.

Le résultat est exprimé en % de facteurs bloquants.

Calcul issu du PHRC CYTOVEN

$(\%CD63_{\text{Tem 100\%}} - \%CD63_{\text{Test avec serum}}) / (\%CD63_{\text{Tem 100\%}} - \%CD63_{\text{Tem Neg}})$

Exemple

Le neg sort à 3% d'activation du CD63

Le témoin 100% sort à 70%

Le test avec sérum à 10%

Résultat $(70-10) / (70-3) * 100 = 89\%$ de facteurs bloquants.



Seule la version électronique en vigueur fait foi. Elle annule et remplace la version précédente.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Place des facteurs bloquants dans la décision d'arrêt d'une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères au CHU de Limoges

L'allergie aux venins d'hyménoptères comporte de vrais enjeux de santé publique et a une répercussion indéniable sur la qualité de vie. Le traitement par immunothérapie allergénique (ITA) a démontré une réelle efficacité sur le long-terme dans cette allergie sévère et potentiellement létale. Cependant, aucun biomarqueur ne permet de prédire l'efficacité de ce traitement.

Cette étude rétrospective de 1985 à 2022 décrit les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients ayant bénéficié d'une ITA aux venins d'hyménoptères au CHU de Limoges. Elle s'inscrit dans l'analyse des facteurs bloquants, biomarqueurs fonctionnels réalisés dans notre centre à l'aide la cytométrie en flux, et de leur apport dans la décision d'arrêt d'une immunothérapie allergénique.

Notre étude, principalement composée de patients allergiques au venin de guêpe *Vespula*, n'a pas mis en évidence d'intérêt des facteurs bloquants pour prédire une rechute en cas de nouvelle piqûre à l'arrêt de l'ITA. Leur composition exacte reste inconnue, en revanche le taux de facteurs bloquants est corrélé de façon significative à la quantité d'IgG4s.

Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre la composition des facteurs bloquants et identifier un biomarqueur présentant un intérêt dans la décision d'arrêt d'une immunothérapie allergénique.

Mots-clés : allergie, hyménoptères, immunothérapie allergénique, facteurs bloquants

Place of blocking factors in the decision of stopping venom allergen immunotherapy at the University Hospital of Limoges

Hymenoptera venom allergy involves strong public health issues and has an undeniable impact on quality of life. Treatment with allergen immunotherapy (AIT) has shown a long-term efficacy in this severe and potentially lethal allergy. However, no biomarker can predict the effectiveness of this treatment.

This retrospective study from 1985 to 2022 describes the demographic, clinical and biological characteristics of patients who underwent AIT with hymenoptera venom at the University Hospital of Limoges. It is part of the analysis of blocking factors, a functional biomarker carried out in our center using flow cytometry, and their contribution to the decision of stopping allergen immunotherapy.

Our study, mainly composed of patients allergic to *Vespula* wasp, did not highlight the interest of blocking factors in predicting a relapse in the event of a new sting when stopping AIT. Their exact composition remains unknown, however the rate of blocking factors is significantly correlated with the amount of IgG4.

Additional studies are needed to understand the composition of blocking factors and identify a biomarker of interest in the decision of stopping allergen immunotherapy.

Keywords : allergy, hymenoptera, allergen immunotherapy, blocking factors

