



HAL
open science

L'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère : étude comparative de 2 protocoles, à 100 et 150 microgrammes

Philippe Lang

► **To cite this version:**

Philippe Lang. L'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère : étude comparative de 2 protocoles, à 100 et 150 microgrammes. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00751880

HAL Id: dumas-00751880

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00751880v1>

Submitted on 14 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2012

L'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère : étude comparative de deux protocoles, à 100 et 150µg.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

MEDECINE GENERALE

Philippe LANG

Né le 27 Août 1984 A Mâcon (71)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le mardi 13 Novembre 2012 à 18h30

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

<u>Président du jury :</u>	Me LECCIA Marie Thérèse	Professeur
<u>Directeur de thèse :</u>	M. BOURRAIN Jean Luc	Docteur
<u>Juges :</u>	M. DEMOLY Pascal	Professeur
	M. IMBERT Patrick	Professeur

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénérologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie



**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTTONAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

Service du Personnel Site Santé

Mis à jour le 01 octobre 2011

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Remerciements

A mes Maîtres

A Madame le Professeur LECCIA,

Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Un autre grand merci pour m'avoir accueilli dans votre service. Travailler à vos côtés fut un réel plaisir, et m'a ouvert les yeux sur le domaine de la dermatologie, que je ne connaissais que trop peu. Vos connaissances, vos qualités humaines et votre rigueur scientifique sont pour moi un modèle. J'espère vivement que nous serons amenés à travailler de nouveau ensemble. Recevez le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur BOURRAIN,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. C'est grâce à vous si j'en suis ici aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, de tous les conseils que vous m'avez donné au cours de ces années. Votre gentillesse, votre disponibilité et votre investissement dans ce travail me feraient recommencer celui ci les yeux fermés. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur DEMOLY,

Merci de m'avoir encadré et encouragé tout au long de ce passionnant travail. Merci pour l'accueil que j'ai reçu dans votre service, et pour toutes les connaissances que vous avez pu m'inculquer au cours de ce semestre. Par votre savoir, votre pédagogie, et votre humour, vous avez su me conforter dans mon choix de vouloir pratiquer cette jolie spécialité qu'est l'allergologie. Merci, et à très bientôt.

A Monsieur le Professeur IMBERT,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je vous suis très reconnaissant d'avoir suivi ma passion depuis bientôt un an. J'espère que ce travail vous conviendra autant qu'il m'a plu lors de sa réalisation.

A mes collègues

A toute l'équipe d'allergologie du CHRU de Montpellier (M le Pr BOUSQUET, Me le Dr DHIVERT DONNADIEU, Me le Dr BONNET BOYER, Me le Dr DEMOLY, Hélène, Catherine, Brigitte, Sandrine),

Merci de m'avoir accueilli si chaleureusement. Je me serais presque senti montpelliérain, et suis triste de vous quitter.

A mes co internes de Montpellier Amina, Luis, Davide, Maria Chiara, Lucianna,

Merci pour ce semestre passé à vos côtés. On a bien rigolé ! Je viendrai vous rendre visite dans vos contrées lointaines !!

A Monsieur le Professeur BEANI,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service pendant un semestre, et de m'avoir donné ma chance dans l'enseignement.

A Antoine, Julie, Perrine, Isabelle, Marion et toute l'équipe de dermatologie de Grenoble.

Vous m'avez tellement appris au cours de ce semestre passé avec vous, que je ne peux plus me passer de mon indice 50. Un grand merci.

Merci à tout le service de pédiatrie de Voiron, pour tous les bons moments passés, et pour votre enseignement dans ce domaine si compliqué qu'est la pédiatrie.

Merci à Fred, Laurence et Alain, mes chefs des Terres froides, grâce à qui j'ai beaucoup appris. Merci encore pour votre accueil.

A Monsieur le Docteur KELKEL et à toute l'équipe de pneumologie de Chambéry de l'été 2010,

Merci pour ce que vous m'avez apporté, et pour tout ce que je vais continuer d'apprendre.

A Marie, Audrey et Fred, mes co-internes de pneumo,

Merci pour le stage qu'on a passé ensemble, notamment grâce à tes histoires de cœur, Audrey. Marie, tu feras une super maman.

A Monsieur le Professeur SARAGAGLIA et toute l'équipe des urgences de l'hôpital SUD, Merci de m'avoir fait débiter dans ma vie d'interne. Parce que SUD, c'est SUD !

A Dorotheé,

J'espère que ma thèse te conviendra, et qu'elle te rendra service.

A mes amis de Lyon

A mon Fab,

Merci pour ces dix années passées ensemble entre le CHA, Lyon et Grenoble. On a bien ricané, qu'and même !

A Vinc' et Mahé,

Revenez vite dans la région, vous nous manquez !

A Tub' et Chloé,

Merci pour ces années lyonnaises en votre compagnie. Vous serez toujours les bienvenus chez nous.

A tous les trois, encore merci pour toutes ces soirées sous conf où on a pas fait de sous confs.

A Adriane,

Ma presque petite sœur, avec qui j'ai traversé les années d'externe. Et puis, on a fait le Vietnam.... Je vous souhaite plein de bonheur, avec Gonz. Je vous adore.

A Thomas,

Mon coach durant toutes ces années, et pour toutes les serviettes qu'on a tournées. Bien jugé !

A Paulo,

*Ne tremble pas trop en lisant cette thèse. J'attends toujours une invitation à la croix
valmer, mec.*

A Anne lise, notre Diam's,

Pour tous ces weekends et soirées qui ont rythmé notre externat, merci.

A Aurélie,

Pour tous les saint mamert organisés, merci. Reviens vite en France !

A Fanny,

Parce que ton innocence nous a tous marqués. Sans oublier la Croatie, bien sûr.

A Marie,

*Tu as toujours su nous faire rire, continue. Eclate toi bien en cardiologie. Tu verras,
Roanne, c'est cool.*

A Marine, notre 4^e vietnamienne,

*Rentre vite en métropole, la réunion c'est nul. En plus il y a des requins. Même si les
hyménoptères tuent plus.*

A Aline (ACDC),

Je suis heureux de t'avoir rencontré en P1. Reste toi même.

A Etienne, notre annécien,

Pour ta gentillesse, ton humour, ta disponibilité. Et des retours de soirée gravés dans ma mémoire.

A Marlène,

Je me souviendrai longtemps des weekends, des soirées, des WED passés avec toi. Merci d'avoir subi mon humour.

A FX, notre éternel footeux,

Essaie de nous trouver des bons plans pour du vin.

A Flo,

Parce que partir choisir notre vie future à 3h du mat' en polo, ça n'a pas de prix.

A Luc,

Mon dentiste favori. Il fallait pas avoir peur pour venir te voir au centre de oinss.

A tous, merci pour toutes ces soirées passées ensemble, et rendez vous dans un an dans le beaujolais !

A mes amis grenoblois

A Perrine et Ben,

C'est une joie de vous avoir rencontrés à Grenoble. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A FF,

Pour ta bonne humeur permanente et ta joie de vivre, merci. Continue d'être toi même. Je vais me remettre à l'escalade, promis !

A Marie GVD et Philippe,

J'espère vous garder parmi mes amis pendant longtemps encore.

A Adrien et Dorothée,

Nos chinois préférés, merci de nous avoir accueillis comme vous l'avez fait. Adrien, si tu cherches une voiture, j'ai ce qu'il te faut !

A Anne,

Tu avais raison, Montpellier, c'est super. S'il te plaît, reste dans la région, ne part pas...

A Marine,

Reste comme tu es, ne change rien ! Tu es au top !

A Sylvain,

Notre futur professeur, merci pour ton humour. Un jour je te montrerai que les allergologues ne sont pas aigris.

A Mehdi et Mylène,

Je suis heureux de vous avoir rencontrés.

A tous mes autres copains de Grenoble, Guillaume, Gabriel, Yann, Minor, Eric, Pafou, Juliette, Baptiste, sans oublier Aurélien, Nishal, et Emeric.

A Elodie et Hervé, mes colloc de ouf,

Pour toutes les soirées perdues devant « L'amour est dans le pré », merci. On a quand même réussi à travailler, non !!

Merci aux laboratoires ALK ABELLO et STALLERGENES (Me SEINTURIER et Me VITALE HOUARI), pour leur participation à la réalisation de ce travail.

A ma famille

A mes parents,

Pour leur amour, leur confiance, leur soutien de tous les jours et l'éducation qu'ils m'ont apporté. Merci de ce que vous avez toujours fait pour moi. J'espère vous avoir rendus fiers de votre fils. Encore merci.

A ma grande sœur, plus petite que moi, Anne Laure,

Qui, comme une grande sœur, m'a toujours soutenu, encouragé, et aimé, malgré tout ce que je lui ai fait subir.

A mon grand frère, Etienne,

Qui m'a appris tant de choses, sans qui je ne serais pas le même, tu feras un papa super. Je t'attends toujours pour le ski.....

A mes grands parents,

J'aurais tant souhaité que vous soyez là ce jour à mes côtés.

A Sébastien et Hélène,

Je ne peux que vous remercier de faire partie de ma famille. Merci aussi à Charlie, notre nouveau venu.

A Michel, Nicole, Hector et Bertrand GALLICE,

Merci de m'avoir accueilli de cette façon.

A Mathilde, mon amour, ma Mathilde. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir poussé à me surpasser : sans toi, je n'en serais pas là, c'est certain. Merci pour ta tendresse, ton écoute, ton soutien, et pour m'avoir supporté tout au long de ces longs préparatifs. Merci d'être là à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

Liste des annexes.....	18
Liste des abréviations.....	19
Liste des tableaux	20
Liste des figures	22
Résumé et mots clés.....	23
Abstract and Keywords.....	24
I. <u>Introduction</u>	25
II. <u>Matériel et Méthodes</u>	29
III. <u>Résultats</u>	35
1. <i>Caractéristiques de la population</i>	35
2. <i>Tests cutanés et biologiques initiaux</i>	38
a. <i>En cas de désensibilisation au venin d'abeille.</i>	
b. <i>En cas désensibilisation au venin de guêpe vespula seule.</i>	
c. <i>En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe vespula et polistes, au CHRU de Montpellier.</i>	
3. <i>Suivi à 2 ans</i>	40
a. <i>En cas de désensibilisation au venin d'abeille.</i>	
b. <i>En cas désensibilisation au venin de guêpe vespula seule.</i>	
c. <i>En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe vespula et polistes, au CHRU de Montpellier.</i>	
4. <i>Suivi à 4 ans</i>	43
a. <i>En cas de désensibilisation au venin d'abeille.</i>	
b. <i>En cas désensibilisation au venin de guêpe vespula seule.</i>	

c.	<i>En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe vespula et polistes, au CHRU de Montpellier.</i>	
5.	<i>Suivi à 5 ans.....</i>	<i>45</i>
a.	<i>En cas de désensibilisation au venin d'abeille.</i>	
b.	<i>En cas désensibilisation au venin de guêpe vespula seule.</i>	
c.	<i>En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe vespula et polistes, au CHRU de Montpellier.</i>	
6.	<i>Après 5 ans.....</i>	<i>56</i>
IV.	<u>Synthèse et Discussion</u>	60
1.	<i>Résumé des résultats.....</i>	<i>60</i>
2.	<i>Validité de la méthode.....</i>	<i>64</i>
3.	<i>Réponses à la question principale et données de la littérature.....</i>	<i>66</i>
a.	<i>Dose de rappel utilisée</i>	
b.	<i>Evolution du taux d'IgEs.</i>	
c.	<i>Evolution de la positivité des tests cutanés.</i>	
4.	<i>Réponses aux questions secondaires et données de la littérature.....</i>	<i>71</i>
a.	<i>Evaluation de la tolérance des rappels de désensibilisation.</i>	
b.	<i>Evaluation de la tolérance en cas de repiqûre au cours de la désensibilisation.</i>	
c.	<i>Importance du coût dans le choix de la technique.</i>	
V.	<u>Conclusion</u>	79
	Bibliographie.....	81

LISTE DES ANNEXES

*Annexe 1 : planches iconographiques pour la reconnaissance de l'insecte piqueur
(STALLERGENES®)*

Annexe 2 : Grille de recueil de données utilisée.

Annexe 3 : Notice d'usage des venins ALYOSTAL® Abeille, Guêpe vespula, et polistes.

LISTE DES ABREVIATIONS

- BB : BétaBloquant
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- DESC : Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires
- IDR : IntraDermo Réaction
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IgEs : Immunoglobulines E spécifiques
- ITS : ImunoThérapie spécifique
- RAST : Radioallergosorbent Test
- SEP : Sclérose en plaque
- SLA : Sclérose latérale amyotrophique

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Classification des réactions généralisées selon Müller</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 2 : Choix du/des venins pour la désensibilisation.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3 : Répartition des patients selon les différents groupes.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 4 : Caractéristiques de la population selon le centre de référence.</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 5 : Pourcentage de variations des seuils de positivité des IDR de l'ensemble des groupes, sur les périodes 0 à 5 ans, 0 à 2 ans, 2 à 4 ans et 4 à 5 ans. Les parenthèses reprennent les taux de positivité aux différentes dilutions à 2, 4 et 5 ans.</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 6 : Evolution des seuils de positivité des tests cutanés sur cinq années de désensibilisation. Une amélioration correspond à une élévation du seuil de positivité des tests cutanés, et une régression, à une baisse de ce seuil.</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 7 : Motifs d'arrêt de désensibilisation avant 5 ans.</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 8 : Evaluation du coût d'une désensibilisation au venin d'hyménoptère à la dose de 100µg, menée pendant 5 ans, avec un ultra rush en 3h30, sans complication, chez un adulte (exemple au CHU de Grenoble), avec des rappels toutes les 4 semaines pendant 1 an, puis toutes les 5 à 6 semaines pendant 4 ans ; une consultation annuelle, avec tests cutanés et biologique, et renouvellement d'une trousse d'urgence contenant : A stylo auto injecteur ANAPEN ®, 1 boîte de solupred® 20mg, et 1 boîte de Kestin® Lyo 10mg.</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 9 : Evaluation du coût d'une désensibilisation (en euros) au venin d'hyménoptère à la dose de 150µg, menée pendant 5 ans, avec un semi rush nécessitant 5 jours d'hospitalisation de jour, sans complication, chez un adulte (exemple au CHRU de</i>	

Montpellier), avec des rappels toutes les 4 semaines pendant 1 an, puis toutes les 5 à 6 semaines pendant 5 ans ; une consultation annuelle, avec tests cutanés et biologiques, et renouvellement d'une trousse d'urgence contenant : 1 stylo autoinjecteur ANAPEN®, 1 boîte de Solupred® 20mg, et une boîte de Kestin® Lyo 10mg.....77

Tableau 10 : Evaluation simplifiée de la supériorité ou non supériorité d'un dosage à 150µg par rapport à un dosage à 100µg selon plusieurs critères.....78

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1. Répartition selon le sexe.</i>	<i>35</i>
<i>Figure 2. Décroissance du taux médian d'IgEs du venin d'abeille.</i>	<i>47</i>
<i>Figure 3. Pourcentage de décroissance des taux médians d'IgEs de venin d'abeille</i>	<i>47</i>
<i>Figure 4. Décroissance du taux médian d'IgEs de venin de guêpe vespula.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 5. Pourcentage de décroissance des taux médians d'IgEs de venin de guêpe vespula.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 6. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin d'abeille au CHU de Grenoble.</i>	<i>51</i>
<i>Figure 7. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin d'abeille au CHRU de Montpellier.....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 8. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin de guêpe Vespula au CHU de Grenoble.</i>	<i>52</i>
<i>Figure 9. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula au CHRU de Montpellier.</i>	<i>53</i>
<i>Figure 10. Evolution du seuil de positivité des IDR au venin de guêpe vespula en cas de double désensibilisation.....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 11. Evolution de l'effectif des patients allergiques au venin d'abeille.</i>	<i>58</i>
<i>Figure 12. Evolution de l'effectif des patients allergiques au venin de guêpe vespula.....</i>	<i>59</i>

RESUME

Un seul traitement existe dans l'allergie au venin d'hyménoptère: l'immunothérapie spécifique, consistant en l'injection répétée d'une dose d'entretien d'allergène afin d'en favoriser la tolérance. L'objectif de cette étude était de comparer deux doses d'entretien différentes, 100 et 150µg, avec évaluation de l'évolution des taux d'IgEs et des seuils de positivité des tests cutanés, puis de la tolérance des rappels et des éventuelles repiqûres.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique portant sur des dossiers de patients ayant terminé au minimum trois années de traitement. Ces patients étaient désensibilisés à la dose de 100µg à Grenoble et 150µg à Montpellier. Pour chaque dossier, différentes données de suivi étaient recueillies, notamment le taux d'IgEs et les résultats des tests cutanés.

Sur 179 dossiers recueillis, on notait 117 repiqûres sur la période étudiée, avec une réaction de grade III, et trois de grade II. Les rappels à 100µg étaient bien tolérés dans 98,9% des cas, contre 92,05% à 150µg. Sur cinq années de suivi, une décroissance de 82,58% du taux médian d'IgEs de venin d'abeille était observée à Grenoble, contre 92,98% à Montpellier (p=0,09). Une amélioration des tests cutanés au venin d'abeille était notée dans 65,12% et 66,67% des cas à Grenoble et Montpellier. Ces chiffres atteignaient 86,11% et 75% en cas de venin de guêpe vespula.

Compte tenu des différences observées en terme de tolérance, d'efficacité, d'amélioration des tests cutanés et biologiques, notre étude oriente donc vers l'utilisation du dosage de 150µg de venin d'abeille, et vers celui de 100µg en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, même au regard du surcoût engendré.

Mots clés : Désensibilisation ; Dose d'entretien ; Hyménoptère.

ABSTRACT

The treatment against hymenoptera venom allergy is specific immunotherapy, consisting of repeated injections of a maintenance dose of allergen, in order to promote tolerance. The aim of this study was to compare two different maintenance doses, 100 and 150µg, with evaluation of rate changes IGES and of threshold of positive skin tests, and tolerance of the maintenance doses and of re-stings.

This retrospective multicenter study used the medical records of patients who completed at least three years of treatment. These patients were desensitized to the 100µg dose in Grenoble and 150µg in Montpellier. In each medical record, different follow-up data were collected, including the rate of IGES and skin test results.

On 179 collected files, 117 patients had been re stung, with one grade III reaction, and three grade II reactions. The 100µg maintenance doses were well tolerated in 98,9% of cases, versus 92,05% with the 150µg maintenance dose. On five years follow-up, decrease of 82,58% of the bee venom median rate was observed in Grenoble, versus 98,98% in Montpellier ($p=0,09$). An improvement of the bee venom skin tests was observed in 65,12% et 66,67% of cases, in Grenoble and Montpellier. These datas were 86,11% and 75% when the yellow jacket venom was used, in case of a desensitization to this venom.

From the differences we observed in tolerance, efficacy, skin and biological tests' improvement, our study provides the use of the 150µg bee venom maintenance dose is more useful, and the 100µg maintenance dose used in the yellow jacket venom allergics. These results remains pertinent even regarding in increased costs.

Keywords : Desensitization ; Maintenance dose ; Hymenoptera.

I. Introduction

Les hyménoptères représentent l'un des trente quatre ordres de la classe des insectes, et se divisent en trois sous ordres : les aculéates, les symphytes et les térébrants [1]. Les hyménoptères aculéates sont répartis en trois super familles que sont les *Apidae* (avec le bourdon *Bombus*, et l'abeille *Apis*), les *Formicidae* (fourmis), et les *vespidae* (comprenant les espèces de guêpes *polistes et vespula*, et les frelons). 120.000 espèces sont actuellement décrites parmi les hyménoptères, répartis sur les cinq continents [1,2].

L'allergie au venin d'hyménoptère est connue depuis 2641 avant Jésus Christ, avec la mort du pharaon Ménéès, des suites d'une piqûre de guêpe ou de frelon, même si cela est remis en question depuis une dizaine d'années [3-5]. Depuis cette époque, et dans toutes les civilisations, les maladies allergiques n'ont pas disparu, bien au contraire, avec une augmentation de manière significative au cours du siècle passé. L'allergie au venin d'hyménoptère n'échappe pas à cette règle, et, bien qu'assez rare, elle toucherait de nos jours environ 1 à 3% de la population générale (toutes réactions allergiques confondues) [6,7]. De gravité sous-estimée, l'allergie au venin d'hyménoptère provoque tout de même plus de morts que les morsures de requins, ces dernières ayant provoqué 0,4 décès par an en moyenne aux USA entre 1990 et 1999, contre 0,48 décès par million d'habitants et par an aux USA pour les venins d'hyménoptères, selon une étude de 2008, soit environ 100 décès par an [8,9]. Et pourtant, ces accidents sont nettement moins médiatisés. Nous concernant, il y aurait ainsi une dizaine de décès par an en France par piqûres d'hyménoptères [7].

Le diagnostic de l'allergie au venin d'hyménoptère est d'abord clinique, guidé par l'interrogatoire du médecin. Les objectifs sont d'identifier l'insecte coupable (à l'aide de planches photographiques au besoin, annexe 1), de reconstituer la chronologie clinique et ses détails, et de rechercher des facteurs favorisants ou aggravants associés. Celui-ci peut être complété par des tests allergologiques cutanés et des dosages biologiques, afin de confirmer le diagnostic de sensibilisation et d'allergie aux venins d'hyménoptères, et d'apporter des précisions concernant le type d'hyménoptère incriminé [10,11].

Une fois le diagnostic établi, les patients le nécessitant se verront proposer un traitement spécifique de l'allergie, l'immunothérapie spécifique (ITS) au venin d'hyménoptère, plus communément appelée désensibilisation : c'est à ce jour le seul traitement efficace durablement en cas de réaction systémique à un ou plusieurs venins d'hyménoptères, avec 85 à 95 % de patients protégés en fin de désensibilisation selon les études, avec cependant une meilleure efficacité chez les enfants [12-14].

En France, les seuls venins disponibles pour la réalisation d'une désensibilisation sont ceux de guêpe vespula, de guêpes polistes et d'abeille. En effet, les allergies aux fourmis n'existent pas dans notre pays, et les extraits de venin de bourdons et de frelons ne sont pas disponibles en France.

Les premières tentatives de désensibilisation remontent aux années 1930, avec l'utilisation dans un premier temps d'extraits de corps entiers, obtenus par broyage d'abeilles ou de guêpes entières : cette technique est longtemps restée la référence [15-16]. Dans les années 1970, l'avènement des extraits de venins d'hyménoptères a permis d'obtenir de meilleurs résultats en terme de protection [17-21], et est donc devenue la technique la plus utilisée depuis.

La désensibilisation se déroule en deux phases. La phase de progression de doses d'abord, se déroulant à l'hôpital, et suivant différents protocoles [22-25], permet d'atteindre la dose d'entretien ou « dose de rappel ». La deuxième phase est celle de maintenance, avec l'administration fréquente et régulière des doses de rappel, afin d'obtenir une tolérance vis à vis de l'allergène incriminé (permettant de réduire l'intensité des symptômes en cas de nouvelle piqûre par l'hyménoptère incriminé) [26]. Une fois la dose de rappel (ou d'entretien) obtenue, la désensibilisation est considérée comme protectrice, et ce, quelque soit le protocole de montée de dose utilisé [27]. La dose de rappel habituelle est de 100µg de venin toutes les 4 à 6 semaines, ce qui correspond à environ deux piqûres d'abeille, et beaucoup plus de guêpes [28-30]. Elle ne doit pas être inférieure à cette dose, sous peine d'une efficacité inférieure, mais peut dans certaines situations être augmentée à 200 µg (exposition importante, allergie au venin de frelon, ou réaction systémique lors d'un rappel de désensibilisation) [31-34]. Toutefois, certaines équipes se basent sur le fait qu'un rappel de dose plus important a un effet protecteur majoré, et pratiquent des rappels de désensibilisation à la dose de 150 µg de manière systématique: c'est le cas au CHRU de Montpellier [32, 33, 35, 36]. Dans le cadre d'un stage effectué pour le Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaire (DESC) d'allergologie et Immunologie clinique, nous avons réalisé une étude portant sur l'évaluation et la comparaison de deux protocoles de désensibilisation différents, utilisés dans les CHRU de Grenoble et Montpellier, utilisant respectivement des doses de 100 et 150 µg en doses de rappel.

L'objectif principal était l'évaluation de la baisse de positivité des tests cutanés et du taux d'Immunoglobulines E spécifiques (IgEs) de deux venins d'hyménoptères, selon

la dose de rappel utilisée dans chaque centre. L'objectif secondaire était l'évaluation de la tolérance de la désensibilisation, celle en cas de nouvelle piqûre, et les différences engendrées en terme de coût.

Ce travail permet d'apporter un éclairage sur le rapport bénéfice/risque d'une dose de rappel plus importante en cas de désensibilisation à un ou plusieurs venins d'hyménoptères.

De plus, cette étude avait pour but de faire évoluer la pratique de chaque centre, avec éventuellement une modification des protocoles utilisés.

II. Matériels et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique réalisée à partir des travaux de deux équipes : Montpellier et Grenoble, portant sur le suivi d'une désensibilisation à un ou deux venins d'hyménoptères, chez 179 patients, dont le début de désensibilisation était compris entre 1999 et 2007. Ces centres avaient été retenus, car ils utilisent deux techniques différentes de désensibilisation, avec des doses de rappel différentes : 100µg à Grenoble, contre 150µg à Montpellier. De plus, ceux-ci offraient des terrains de stage pour le diplôme d'études spécialisées complémentaires d'allergologie et immunologie clinique effectué par l'enquêteur principal.

Le critère d'inclusion principal était la réalisation d'une désensibilisation à un ou deux venins d'hyménoptères (parmi abeille, guêpe vespula, guêpe poliste), suivie pendant une durée minimale de 3 ans, et dont l'arrêt devait être fait avant le 1^{er} Juin 2012, date de la fin du recueil de données. Ainsi, tous les dossiers de patients ayant bénéficié d'une désensibilisation se terminant au plus tard le 1^{er} juin 2012, et ayant bénéficié d'au moins 3 ans de suivi, étaient recueillis. Les patients perdus de vue avant trois années n'étaient pas inclus, et ceux pour lesquels un motif d'arrêt était retrouvé, l'étaient.

Tous les dossiers étaient recherchés via des fiches de suivi de patients, et grâce à des cahiers de consultation, remplis par le personnel médical et paramédical présent au moment de la consultation. L'objectif fixé (de manière indicative) était d'avoir cent dossiers de patients par centre, en partant de l'année 2012, et en remontant les années.

Une fois retrouvé, chaque dossier de patient retenu était étudié, avec un recueil de données concernant le patient (âge au moment du début de la désensibilisation, sexe, profession, date de naissance, médicaments associés), ainsi que la réaction clinique ayant abouti à la désensibilisation (lieu de la piqûre, délai d'apparition des symptômes, et grade de la réaction). Puis étaient recueillies différentes données concernant la réalisation de la désensibilisation ; pour chaque visite de suivi à un, deux, trois, quatre, et cinq ans : dosage des IgE spécifiques du ou des venin(s) concerné(s), seuil de positivité des tests cutanés à chaque venin testé, tolérance des rappels, et éventuelle repiqûre par un hyménoptère (si oui, le grade de la réaction clinique était relevé). Les données étaient recueillies sur une fiche similaire à celle fournie en annexe 2.

Les grades de réaction clinique étaient définis selon la classification de Müller, qui est actuellement la plus utilisée (Tableau 1, [37]).

<u>Stade 0 :</u>	<i>Réactions locales et locorégionales.</i>
<u>Stade 1 :</u>	Urticaire, généralisée, prurit, anxiété, malaise.
<u>Stade 2 :</u>	≥1 symptôme du stade 1 associé à ≥ 2 symptômes parmi : Angioedème (considéré comme stade 2 si isolé), oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, vomissements, vertiges, diarrhées
<u>Stade 3 :</u>	≥1 symptôme du stade 2 associé à ≥ 2 symptômes parmi : Dyspnée, sifflements respiratoires, stridor (considérés comme stade 3 si isolés), dysphagie, dysphonie, raucité de la voix, dysarthrie, faiblesse confusion, impression de mort imminente.
<u>Stade 4 :</u>	≥1 symptôme du stade 3 associé à ≥2 symptômes parmi : Cyanose, hypotension artérielle, collapsus, perte de connaissance, syncope, incontinence

Tableau 1 : Classification des réactions généralisées selon Muller [37]

La présence d'un traitement par bêtabloquant (BB) ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) était notée, car pouvant être à l'origine d'une modulation de la réponse clinique (inefficacité de l'adrénaline en cas de choc anaphylactique, ou réactions anaphylactoïdes à la prise d'IEC).

Concernant les tests cutanés (à visée diagnostique et de suivi), il s'agissait d'intradermoréactions (IDR) réalisées avec des venins dont le choix dépendait des conditions géographiques de piqûre, des résultats des IgEs et de l'identification de l'insecte par le patient (Tableau 2, [38, 39]).

Les venins utilisés étaient des venins du laboratoire STALLERGENES®, seul laboratoire les fournissant en France (Annexe 3, [40]).

Hyménoptère identifié	Tests cutanés et/ou IgEs		Désensibilisation
OUI	+ au même venin		Venin retrouvé
OUI	+ à plusieurs venins		Vis à vis de l'insecte identifié
NON	+ à un seul venin		Vis à vis du venin retrouvé
NON	+ à plusieurs venins	Complément diagnostique si possible	Vis à vis des venins retrouvés
OUI frelon	+ au venin de guêpe vespula		Vis à vis de la guêpe vespula
OUI bourdon	+ au venin d'abeille		Vis à vis de l'abeille possible

Tableau 2 : Choix du/des venins pour la désensibilisation spécifique [38, 39]

Dans les deux centres, sur la période d'étude, les IDR étaient pratiquées à des concentrations de 0,1µg/ml et 1µg/ml, voire à 0,01µg/ml et 0,001 µg/ml dans quelques cas. Dans les centres de Grenoble et Montpellier, chaque IDR était consignée dans le dossier du patient par la technique du scotching, ce qui permettait une mesure par l'enquêteur à distance.

Ainsi, était considérée comme positive une IDR de diamètre supérieur à 10mm, ou d'augmentation de plus de 3mm de la papule en lecture à 20 minutes [40, 41]. En général, une positivité à 20 minutes se retrouvait dans le dossier par un double cercle scotché.

Pour chaque patient étaient recueillis la tolérance et le type de la phase de montée de dose, ainsi que la tolérance de chaque rappel de dose. En cas de non précision dans le dossier ou sur les courriers, il était considéré que les rappels avaient été bien tolérés par le patient dans l'intervalle de consultations.

Ensuite, toute nouvelle piqûre par un hyménoptère était consignée (type d'insecte et grade de la réaction). De même que pour la tolérance, il était admis, en cas de non précision, que le patient ne s'était pas fait repiqué (ceci étant demandé au patient et indiqué clairement en cas de nouvelle piqûre, compte tenu de leur importance).

Chaque dosage d'IgEs d'un venin était scrupuleusement consigné, qu'il soit réalisé par la technique RAST, ImmunoCAP et dérivés, ou Immulite. Ensuite, seuls étaient pris en compte les dosages réalisés par la technique RAST ou Immunocap, techniques les plus comparables entre elles, à la différence de la technique Immulite, qui surestime les taux

d' IgEs [42]. Les résultats d'IgEs étaient plafonnés à 100kU/L (pour ceux dont le résultat était supérieur), et le minimum était de 0 kU/L, pour ceux inférieurs à 0,10kU/L (valeurs seuils données par les laboratoires).

Enfin, il était noté pour chaque patient si la désensibilisation pouvait être terminée à la fin de la période de suivi, ou si celle ci devait être poursuivie, témoin alors d'une moindre efficacité de l'ITS, avec des taux d'IgEs ou des seuils de positivité encore anormaux.

En cas d'arrêt de suivi sans raison annotée dans le dossier, un appel téléphonique était réalisé, afin de récupérer d'éventuelles informations concernant une poursuite de la désensibilisation auprès d'autres professionnels de santé. En cas de non réponse après 3 appels téléphoniques à des jours différents, le patient était considéré comme perdu de vue.

Tous les dossiers de patients ayant bénéficié d'une désensibilisation se terminant au plus tard le 1^{er} juin 2012, et ayant bénéficié d'au moins 3 ans de suivi, étaient recueillis, et tout patient perdu de vue après 3 ans ou d'arrêt prématuré justifié était également consigné, afin de déterminer la raison de l'arrêt de suivi.

Analyse statistique

Chaque donnée recueillie était rentrée de manière informatique sur le logiciel Microsoft Excel®, et codée en chiffres, de manière à simplifier l'analyse statistique.

Une première analyse manuelle était réalisée, avec une analyse monovariée, afin d'observer la tendance des résultats, sans analyse de significativité.

Ensuite, une analyse statistique était réalisée grâce au logiciel SAS ®, avec analyse des décroissances des taux d'IgEs. Les différences entre deux groupes de variables ont été évaluées grâce à un test à deux échantillons de Wilcoxon, et un test de Kruskal-Wallis.

Le critère de significativité était défini par $p < 0,05$. Les résultats présentés des taux d'IgEs sont exprimés en médianes, avec les premiers et troisièmes quartiles.

Du fait d'un problème logistique, seuls les chiffres des IgEs ont pu bénéficier d'une analyse statistique. Les autres valeurs résultent d'une analyse simple, sans critère de significativité.

III. Résultats

179 patients ont été inclus (76 de sexe féminin (42,46%), 103 de sexe masculin (57,54%), dont 20 enfants (11,17%) (figure 1)), répartis dans cinq groupes selon le centre et le type de venin auquel ils étaient désensibilisés (Tableau 3). Une double désensibilisation (contre les deux espèces de guêpe, *Vespula* et *Polistes*) était entreprise chez 42 patients (23,46%), uniquement dans le centre héraultais. Les patients avaient débuté leur désensibilisation dans 50,84% des cas (91 patients) à Grenoble, et dans 49,16% des cas (88 patients) au CHRU de Montpellier.

	Grenoble	Montpellier	Total
Abeille	47 (26,26%)	22 (12,29%)	69 (38,55%)
Guêpe <i>Vespula</i>	44 (24,58%)	24 (13,41%)	68 (37,99%)
Double ITS	0	42 (23,46%)	42 (23,46%)
Total	91 (50,84%)	88 (49,16%)	179

Tableau 3. Répartition des patients selon les différents groupes

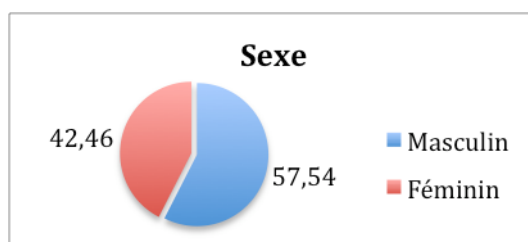


Figure 1. Répartition selon le sexe.

III.1 Caractéristiques de la population

L'âge médian des patients au début de la désensibilisation était de 46 ans (5-80). Il y avait 103 hommes et 76 femmes : *sex ratio* de 1,35 en faveur des hommes.

Les caractéristiques principales de la population sont rapportées dans le tableau 4, en fonction du centre et du venin utilisé pour la réalisation de la désensibilisation.

La désensibilisation était plus fréquente contre le venin de guêpe vespula, avec 110 patients désensibilisés (61,45%), répartis sur trois groupes, contre 69 patients désensibilisés au venin d'abeille (38,55%).

La majorité des patients (151 patients, 84,36%) avaient présenté une réaction anaphylactique modérée ou sévère (grades II, III ou IV selon Muller) lors d'une piqûre par un hyménoptère, ayant motivé la mise en place d'une désensibilisation spécifique. Près de la moitié de ces patients (70, soit 46,36%) avaient par ailleurs présenté une réaction généralisée de grade IV selon Muller, avec un passage en réanimation médicale signalé pour un patient.

Le délai médian d'apparition des symptômes était de dix minutes à Grenoble, et de cinq minutes à Montpellier en cas de piqûre (présumée) de guêpe Vespula (dix minutes en cas de désensibilisation au venin d'abeille). Pour quatre patients à Grenoble et quatre patients à Montpellier, un traitement par BB devait être substitué avant le début de la prise en charge, quand un traitement par IEC était remplacé chez un patient à Montpellier.

Parmi les patients désensibilisés au venin d'abeille (69, soit 38,55%), 41 (59,42%) appartenaient à une famille où l'apiculture était pratiquée de manière professionnelle ou en amateur. Chez les patients désensibilisés au venin d'abeille, un tiers (23) des piqûres ayant conduit à ce traitement s'étaient produites au niveau de la tête et du cou, quand trois patients avaient subi des piqûres multiples ou répétées. Cet élément n'était pas précisé dans un tiers des dossiers.

Caractéristiques de la population	Grenoble (%)	Montpellier (%)
Nombre total de patients	91 (50,84%)	88 (49,16%)
Age médian de début de désensibilisation	44 ans	47 ans
Dose de rappel de désensibilisation	100µg	150 µg
Adultes	87 (95,6%)	72 (81,82%)
Enfants	4 (4,4%)	16 (18,18%)
Sexe masculin	51 (56,04%)	52 (59,09%)
Sexe féminin	40 (43,96%)	36 (40,91%)
Traitement en cours (remplacé) : Béta-bloquants IEC	4 (4,4%)	4 (4,55%) 1 (1,1%)
Famille proche de l'apiculture lors des allergies au venin d'abeille	26 (55,32%)	15 (68,18%)
Désensibilisation vis à vis de :		
- Abeille	47 (51,65%)	22 (25%)
- Guêpe Vespula	44 (48,35%)	24 (27,27%)
- Guêpes Vespula et Poliste	-	42 (47,73%)
Délai médian d'apparition des symptômes (minutes)		
- Abeille	10	10
- Guêpe Vespula	10	5
- Guêpes Vespula et Poliste	-	7,5
Grade de réaction clinique selon le groupe		
- Abeille		
- Grade I	19 (40,43%)	-
- Grade II	5 (10,64%)	5 (22,73%)
- Grade III	9 (19,15%)	6 (27,27%)
- Grade IV	12 (25,53%)	11 (50%)
- Guêpe Vespula		
- Grade I	4 (9,09%)	2 (8,33%)
- Grade II	9 (20,45%)	6 (25%)
- Grade III	13 (29,55%)	6 (25%)
- Grade IV	18 (40,91%)	10 (41,67%)
- Guêpe Vespula et Poliste		
- Non renseigné	-	1 (2,38%)
- Grade II	-	10 (23,81%)
- Grade III	-	12 (28,57%)
- Grade IV	-	19 (45,24%)

Tableau 4 : Caractéristiques de la population selon le centre de référence.

En cas de désensibilisation au venin de guêpe *Vespula* (mono- ou double), la profession n'était pas assez souvent détaillée pour permettre une analyse de cette donnée. Dans ce groupe, 18,18% des piqûres (20) avaient intéressé la tête ou le cou, et trois patients s'étaient fait piqué de manière répétée. Cet élément était de nouveau manquant dans un tiers des dossiers, soit 37 patients.

III.2 Tests cutanés et biologiques initiaux

III.2.a En cas de désensibilisation au venin d'abeille

Au CHU de Grenoble, sur 47 tests cutanés au venin d'abeille pratiqués (100%), une positivité était observée à la dilution 0,1µg/ml dans 80,85% des cas (38), quand un seul test était positif à 0,001µg/ml, et deux revenaient négatifs (4,26%). La valeur médiane des IgEs anti venin d'abeille était de 11,65 KU/L [5,4-27,2].

L'équipe montpelliéraine retrouvait quant à elle 70% de tests cutanés positifs à la dilution 0,1µg/ml, contre 5% de négatifs à l'ensemble des IDR, 10% de positifs à 1µg/ml, ou à la dilution 0,001µg/ml, sur 20 résultats de tests retrouvés (90,91%). Le taux médian d'IgEs de venin d'abeille était quant à lui de 38,2 kU/L [15,8-100].

Une différence existe entre les taux initiaux d'IgEs de venin d'abeille entre les deux centres, $p=0,013$ ($p<0,05$, test de Wilcoxon).

III.2.b En cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula seule.

Dans le centre isérois, les tests cutanés étaient positifs à la dilution 0,1µg/ml dans 72,5% des cas (29 patients), à la dilution de 1µg/ml dans 17,5% (7), et revenaient négatifs chez 10% des patients (4). Quarante patients avaient bénéficié de tests cutanés. Les IgEs s'articulaient autour d'une valeur médiane de 5,45kU/L [2,2-12,5].

A Montpellier, 84,21% des patients présentaient des tests cutanés positifs à la dilution 0,1µg/ml, et 15,79% des tests étaient négatifs ; la valeur médiane du taux d'IgEs était de 6,95kU/L [3,2-13,2].

III.2.c En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe vespula et polistes.

Sur 37 tests cutanés réalisés au venin de guêpe vespula, une positivité à la dilution de 0,01µg/ml était observée pour 3 patients (8,11%), et à 0,1µg/ml dans 62,16% des cas (23). Ils étaient négatifs chez 6 patients (16,22%). Les tests au venin de guêpe poliste, quant à eux, étaient négatifs chez 7 patients, soit 18,92%, et positifs dans 56,76% des cas à la dilution 0,1µg/ml.

Le taux médian d'IgEs du venin de guêpe vespula était de 5,36kU/L [1,4-20,2], contre 3,7 [1,1-12,9] pour celui des IgEs du venin de guêpe poliste.

D'après le test de Wilcoxon, p est égal à 0,84 concernant les taux d'IgEs au venin de guêpe vespula. Aucune différence n'est donc mise en évidence concernant les taux d'IgEs

au venin de guêpe vespula dans les différents groupes.

III.3 Suivi à 2 ans

III.3.a En cas de désensibilisation au venin d'abeille

A Montpellier, un patient avait arrêté la désensibilisation, devant une mauvaise tolérance des rappels, rapportée par ailleurs chez quatre patients (21,05%) au cours de la première année de désensibilisation. Il s'agissait d'épisodes d'hypotension artérielle et d'urticaire généralisée. Cent pour cent des patients déclaraient avoir bien toléré les rappels au cours de leur deuxième année. Parmi les vingt et un patients restants et revus, seuls deux avaient subi une nouvelle piqûre par une abeille (identifiée) au cours des deux années écoulées, avec une simple réaction locale.

Sur quarante sept patients en cours de désensibilisation au CHU de Grenoble, seul un n'a pas été revu en consultation à deux ans. On dénombrait des récurrences de piqûre par un hyménoptère chez quatorze patients (30,43%), dont un, deux années de suite : douze par une abeille, une par une guêpe, quand un patient n'avait pas identifié l'insecte piqueur. Seul un patient (piqué par une abeille), avait présenté une réaction de grade II, avec urticaire généralisée et sensation d'oppression thoracique.

Les tests cutanés pratiqués à Montpellier étaient positifs à la dilution 0,1µg/ml dans 60% des cas (12), et négatifs chez 7 patients (35%). La médiane d'IgEs était alors de 6,46 kU/L [2,2-15,9], en baisse de 83,09% par rapport au taux initial.

A Grenoble, les tests cutanés étaient négatifs dans 31,82% des cas, et positifs à la dilution 0,1µg/ml dans plus de la moitié des cas (54,55%, soit 24 patients). Le taux d'IgEs médian était de 3,95 kU/L [1,6-8,8], en baisse de 66,09% sur deux années.

Au bout de 2 ans, la réponse à la désensibilisation au venin d'abeille reste meilleure avec le protocole montpelliérain pour le critère IgEs, $p=0,07$ ($p<0,05$, test de Wilcoxon), mais de manière faiblement significative.

III.3.b En cas de désensibilisation au venin de guêpe *Vespula seule*

Sur vingt quatre patients ayant débuté cette désensibilisation au CHRU de Montpellier, trois patients avaient arrêté le traitement, dans un cas pour la réalisation d'une chimiothérapie, dans un autre cas devant l'évolutivité d'une sclérose en plaques (SEP). Parmi les vingt et un patients restants, dix sept étaient revus, avec pour huit d'entre eux des tests cutanés négatifs (53,33%), quand 33,33% étaient positifs à la dilution 0,1µg/ml (5). Deux patients étaient positifs à la dilution 0,001µg/ml et 1µg/ml. Le taux d'IgEs médian était de 2,21 kU/L [1,0-6,6], soit une baisse de 68,2% par rapport au taux initial.

Un patient avait stoppé son traitement au CHU de Grenoble, devant l'apparition d'un purpura rhumatoïde, nécessitant la mise sous IEC, et un patient ne consultait pas. Sur quarante deux patients revus, trente huit ont bénéficié de tests cutanés, négatifs pour 13 (34,21%), et positifs aux dilutions 1µg/ml et 0,1µg/ml dans 9 et 13 cas respectivement (23,68% et 42,10%). Les IgEs étaient réparties autour d'une valeur médiane égale à 1,59kU/L [0,6-5,9], en décroissance de 70,83% sur 2 ans.

A Montpellier, aucun patient ne signalait d'effets indésirables lors des rappels de désensibilisation, et ce, lors des deux premières années. En revanche, trois patients déclaraient s'être faits repiquer (par une abeille, une guêpe, et un de manière multiple par des guêpes). Le patient piqué par une abeille avait présenté une simple réaction locale, quand celui piqué à plusieurs reprises par des guêpes présentait des difficultés respiratoires avec tachycardie. Une patiente aurait présenté une réaction avec sensation d'étouffement et œdème important lors d'une piqûre de guêpe, mais celle-ci n'était désensibilisée qu'à mi-dose (75µg). Au CHU de Grenoble, le même taux de tolérance était observé vis à vis des rappels, mais 28,57% des patients s'étaient faits repiquer, dans tous les cas par une guêpe (plusieurs fois pour un tiers), et avaient tous présenté une réaction de grade 0 selon Muller.

III.3.c En cas de double désensibilisation, aux venins de guêpe vespula et polistes.

Un patient avait dû arrêter sa désensibilisation devant le déclenchement d'une urticaire au froid en fin de première année, et un patient avait arrêté devant une aggravation de son état clinique (le patient était atteint d'une sclérose latérale amyotrophique, et devait décéder trois ans plus tard). Trente-cinq patients étaient donc revus, sur les quarante restants. Les tests cutanés pratiqués au venin de guêpe vespula étaient négatifs dans 70% des cas, et positifs à 0,1µg/ml dans 30%. Le nombre de négatifs atteignait même 82,14% pour la guêpe poliste (et 17,86% de positifs à 0,1µg/ml). Les valeurs médianes des IgEs étaient de 1,73 [0,8-5,2] et 1,62 kU/L [0,5-3,4] pour les guêpes Vespula et poliste respectivement, en baisse de 67,72% pour la vespula

et 56,22% pour le venin de guêpe poliste. Cinq patients s'étaient fait repiqués, avec à chaque fois une réaction locale.

Aucune différence significative n'était mise en évidence, tant entre les différents taux d'IgEs de venin de guêpe vespula ($p=0,25$) aux doses de 100 et 150µg, que concernant les différences de décroissance de ces taux à 2 ans ($p = 0,37$).

III.4 Suivi à 4 ans

III.4.a En cas de désensibilisation au venin d'abeille

Les vingt et un patients restants pour le centre de Montpellier étaient revus, et 100% des rappels étaient bien tolérés. Sur les deux années passées, six patients s'étaient fait repiqués (28,57%), dont un chaque année (trois par des abeilles, un par une guêpe et trois par des insectes non identifiés) : un seul avait présenté une réaction de grade 1, avec urticaire généralisée, quand les autres n'avaient eu que des réactions locales. Les IDR étaient positives à 0,1µg/ml dans 30% des cas, à 1µg/ml dans 10%, et revenaient négatives dans 60%. Le taux médian d'IgEs était de 3,33 kU/L [1,3-10], soit une baisse de 48,45% en deux ans, et 91,28% par rapport au taux initial.

A Grenoble, un patient avait mis un terme au traitement après 3 années, de son propre chef. Sur 46 patients restants, 30 étaient revus. Les tests cutanés étaient positifs à 0,1µg/ml pour 41,38% des patients (autant que le nombre de tests négatifs), et les IgEs avaient comme valeur médiane 2,46 kU/L [0,8-5,5], soit en baisse de 37,72% en 2 ans, ou 78,88% sur 4 ans. Par ailleurs, les rappels étaient bien tolérés dans 100% des

cas, et neuf patients s'étaient fait repiquer, tous par une abeille. Seul un patient parmi ceux ci avait présenté une réaction de grade I, la plus grave observée.

III.4.b En cas de désensibilisation au venin de guêpe *Vespula* seule

La tolérance des rappels à Montpellier était de 100% au cours des troisième et quatrième année, et seulement un patient s'était fait repiquer par une guêpe, sans symptômes particuliers. On comptait 61,11% de tests cutanés négatifs, 22,22% de positivité à 0,1µg/ml, et 16,67% à 1µg/ml. Le taux d'IgEs médian était de 1,38kU/L [0,7-2,5] (équivalent à une baisse de 37,56% en deux ans, ou 80,14% par rapport au taux initial). Un patient avait arrêté de manière volontaire, et le traitement devait être interrompu chez une autre, devant la découverte d'un cancer du sein, portant le nombre de patients restants à 19.

A Grenoble, la baisse observée sur deux ans était de 8,81%, pour un taux médian à 1,45kU/L [0,8-5,3]. Les tests cutanés (pratiqués chez dix neuf patients sur quarante trois encore restants), étaient négatifs dans 52,63% des cas (10), et positifs dans 31,58% des cas (6) à 1µg/ml, et dans 15,78% des cas (3) à 0,1µg/ml. La tolérance était toujours bonne dans cent pour cent des cas, et quatre patients s'étaient fait repiquer (trois fois par une guêpe, une fois par une abeille), avec simplement une réaction locale.

III.4.c En cas de double désensibilisation aux venins de guêpe *vespula* et *polistes*.

Quatre patients n'étaient pas revus à quatre ans, sans raison invoquée.

Lors de la visite de fin de quatrième année, les tests cutanés, pratiqués au venin de guêpe vespula chez 26 patients, et au venin de guêpe poliste chez 24 patients, étaient négatifs chez respectivement 73,08% et 70,83% des patients. Les tests étaient positifs dans 23,08% des cas à 1µg/ml et 3,85% à 0,1µg/ml au venin de vespula, et 16,67% à 1 µg/ml et 12,5% à 0,1µg/ml au venin de poliste.

Le taux médian d'IgEs était de 1,75kU/L [0,7-3,7] pour le venin de guêpe vespula et 1,4kU/L [0,6-2,3] pour celui des guêpes polistes, soit une augmentation de 1,15% en deux ans pour la guêpe vespula.

La tolérance était bonne chez 100% des patients revus, et 20% des patients (7) s'étaient faits piquer à nouveau, cinq fois par une guêpe, et deux cas non identifiés. Il s'agissait dans tous les cas de réactions uniquement locales.

III.5. Suivi à 5 ans

III.5.a En cas de désensibilisation au venin d'abeille

Un patient montpelliérain avait changé de domicile, et considéré comme perdu de vue, et un patient n'avait pas consulté. Les tests cutanés étaient négatifs dans 55,56% des cas, et positifs aux dilutions 0,1 µg/ml et 1µg/ml dans 16,67% et 22,22% des cas. Un patient présentait même un test cutané positif à 0,01µg/ml. Le taux médian d'IgEs était de 2,68 kU/L [0,9-8,9], en baisse de 19,52% par rapport à l'année précédente, et de 92,98% par rapport au taux de départ. Aucun patient n'avait subi de nouvelle piqûre, et les rappels avaient été bien tolérés dans 100% des cas.

A Grenoble, on notait un arrêt de désensibilisation voulu par le médecin devant une évolution favorable des tests, et un patient perdu de vue. Sur quarante quatre patients restants, tous étaient revus en consultation, et des tests cutanés étaient réalisés pour quarante deux d'entre eux.

Ceux ci se révélaient négatifs dans 52,38% des cas, et positifs à 0,1µg/ml dans 30,95% des cas. Les IgEs s'étaient autour d'une valeur médiane de 2,03 kU/L [0,9-4,6], soit 17,48% inférieure à la valeur de l'année passée, et 82,58% inférieure à celle du début. Quinze patients s'étaient faits repiquer, dans onze cas par une abeille. Un seul patient avait présenté une réaction de grade II, avec ré-ascension de son taux d'IgEs.

D'après les tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis, $p = 0,09$ concernant la différence d'IgEs T0-5 ans entre les 2 centres. Il existe donc une différence faiblement significative concernant la décroissance des taux d'IgEs entre les 2 centres sur 5 années de suivi, en faveur de la dose de 150µg.

Les figures 2 et 3 retracent l'évolution sur cinq ans des taux médians des IgEs de venin d'abeille, ainsi que le pourcentage de décroissance de ces taux, chez les patients désensibilisés au venin d'abeille.

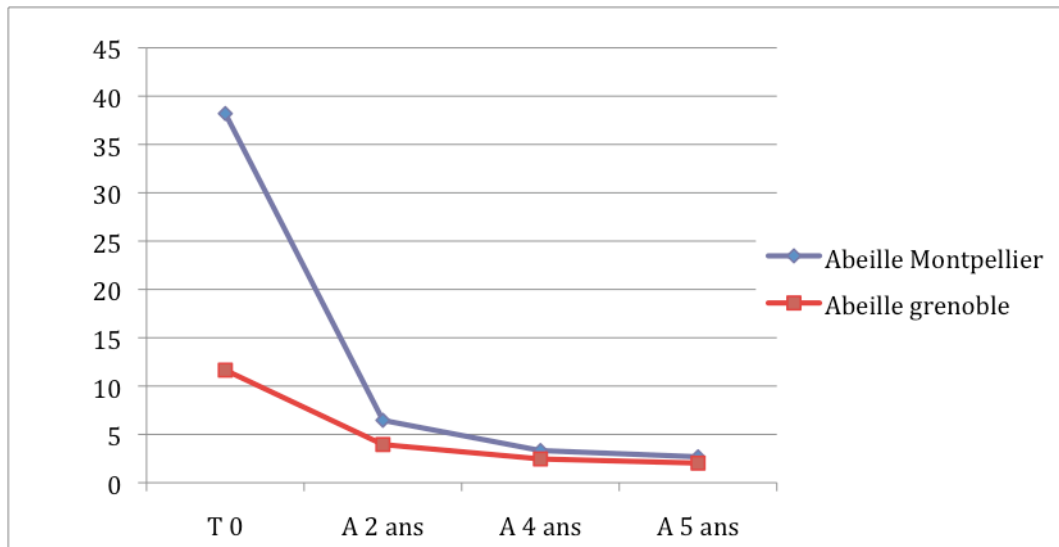


Figure 2. Décroissance du taux médian d'IgEs du venin d'abeille.

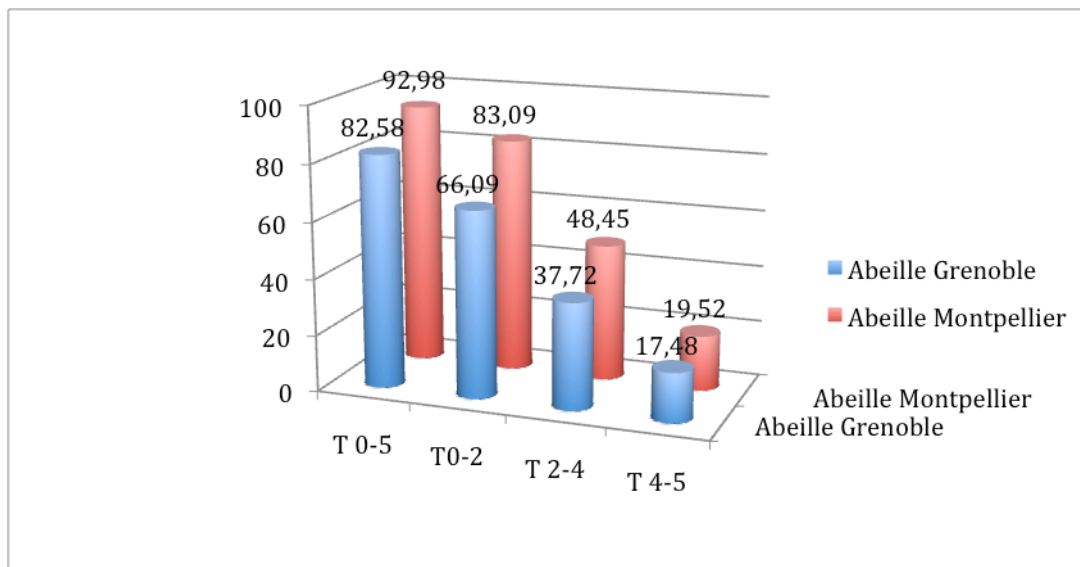


Figure 3. Pourcentage de décroissance des taux médians d'IgEs de venin d'abeille

III.5.b En cas de désensibilisation au venin de guêpe *Vespula seule*

Le taux d'IgEs médian à Montpellier était de 0,78 kU/L [0,2-2,5], soit 88,78% du taux initialement observé, ou 43,48% de baisse par rapport au taux de l'année précédente. Les tests cutanés, quant à eux, n'étaient plus positifs qu'à la dilution de 1µg/ml (28,57%), et étaient négatifs dans 71,43% des cas. Un seul patient avait été repiqué par une guêpe, sans réaction particulière. Les rappels se passaient bien dans 100% des cas.

A Grenoble, la valeur médiane d'IgEs était de 0,76 kU/L [0,5-2,1] (moins 47,59% par rapport à la fin de la quatrième année, et moins 86,06% par rapport au taux initial). De plus, des positivités cutanées étaient retrouvées dans 26,32% des cas à 1µg/ml, tandis que 73,68% des tests étaient négatifs.

Onze patients s'étaient faits repiquer, dans 7 cas par une guêpe, un cas par une abeille, et trois cas non identifiés. Une seule réaction de grade I avait alors été observée. Par ailleurs, un patient avait arrêté sa désensibilisation devant la découverte d'un glioblastome, et un autre était perdu de vue.

Les figures 4 et 5 montrent l'évolution des taux médians d'IgEs dans ce groupe, et celui des doubles désensibilisations.

III.5.c En cas de double désensibilisation, aux venins de guêpe *vespula* et *polistes*.

Deux patients ont pu arrêter devant la négativation de leur bilan, et un autre ne souhaitait pas continuer. Sur les trente cinq patients restant désensibilisés au venin de

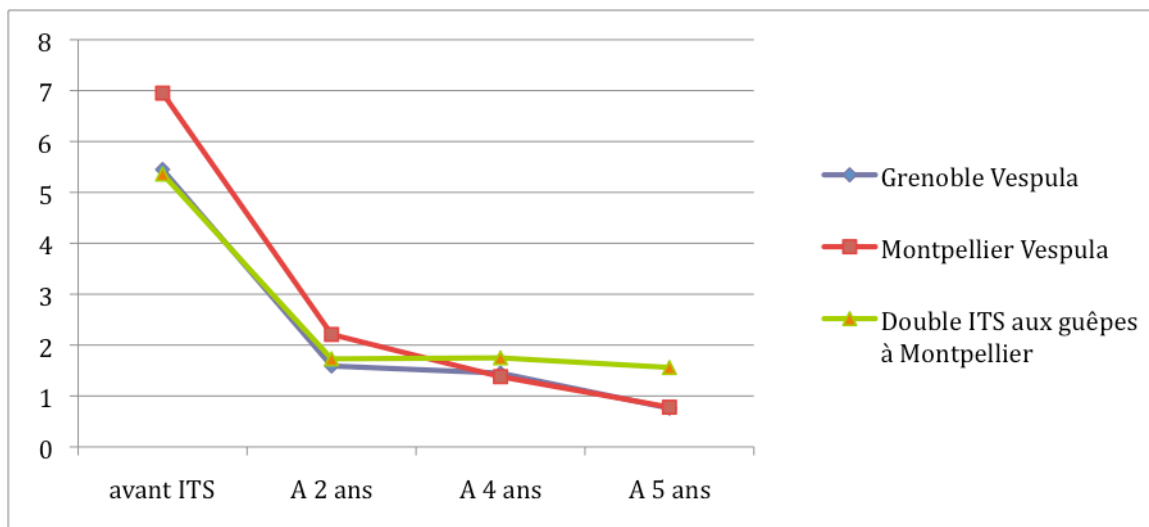


Figure 4. Décroissance du taux médian d'IgEs de venin de guêpe vespula

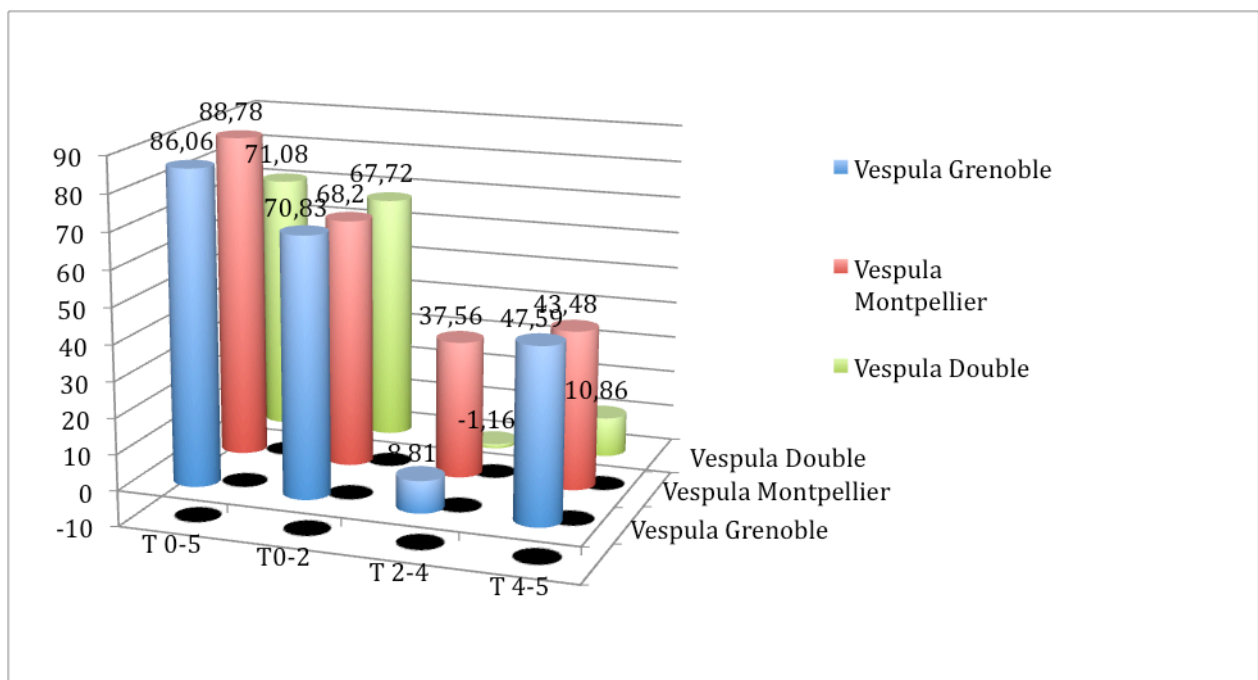


Figure 5. Pourcentage de décroissance des taux médians d'IgEs de venin de guêpe vespula

Guêpe vespula, trente ont eu des tests cutanés, négatifs pour 63,33% d'entre eux, et positifs pour 36,67% (20% à 1µg/ml, et 13,33% à 0,1µg/ml).

Les patients désensibilisés au venin de guêpe poliste restaient au nombre de trente-quatre. Les tests cutanés retrouvaient 64,29% de négativité, et une positivité à 0,1µg/ml dans 14,29% des cas. La tolérance avait été bonne dans 100% des cas, tandis que trois patients repiqués avaient présenté une réaction locale.

Le taux médian d'IgEs aux deux venins était alors de 1,56 kU/L [0,4-4,3] pour le venin de guêpe vespula et de 0,94 [0,3-2,0] pour le venin de guêpe poliste (respectivement 71,08% et 74,59% de baisse par rapport à leur taux initial).

De même qu'à 2 ans, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les différents taux d'IgEs de venin de guêpe vespula à 4 et 5 ans, entre les 2 doses de 100 et 150µg (p= 0,91 et 0,28 respectivement).

Enfin, selon le test de Wilcoxon, p = 0,57 concernant la différence de décroissance des IgEs au venin de guêpe vespula entre les différents groupes, sur 5 années de suivi.

L'évolution des seuils de positivité des IDR à chaque consultation de suivi est montrée par les figures 6 à 10, et le tableau 5 reprend les pourcentages de variation des seuils de positivité de l'ensemble des IDR. De même, le tableau 6 illustre le taux de modifications de positivité des tests cutanés entre le début du traitement, et 5 années de prise (amélioration des tests cutanés, stagnation, ou régression).

Ainsi, concernant les désensibilisations au venin d'abeille, on observait une amélioration des tests cutanés dans 65,12% et 66,67% des cas, à Grenoble et Montpellier respectivement, et une aggravation dans 6,97% et 13,33% des cas. En cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, les tests cutanés s'amélioraient à Grenoble dans 86,11% des cas, et à Montpellier dans 75% des cas. Aucune aggravation des tests pratiqués dans ces centres n'était notée. Enfin, lors des doubles désensibilisations, une aggravation des tests cutanés était remarquée dans 3,85% des cas, pour un taux d'amélioration de 57,69%, quand 38,46% des patients suivis n'avaient pas modifié leur seuil de positivité en 5 années.

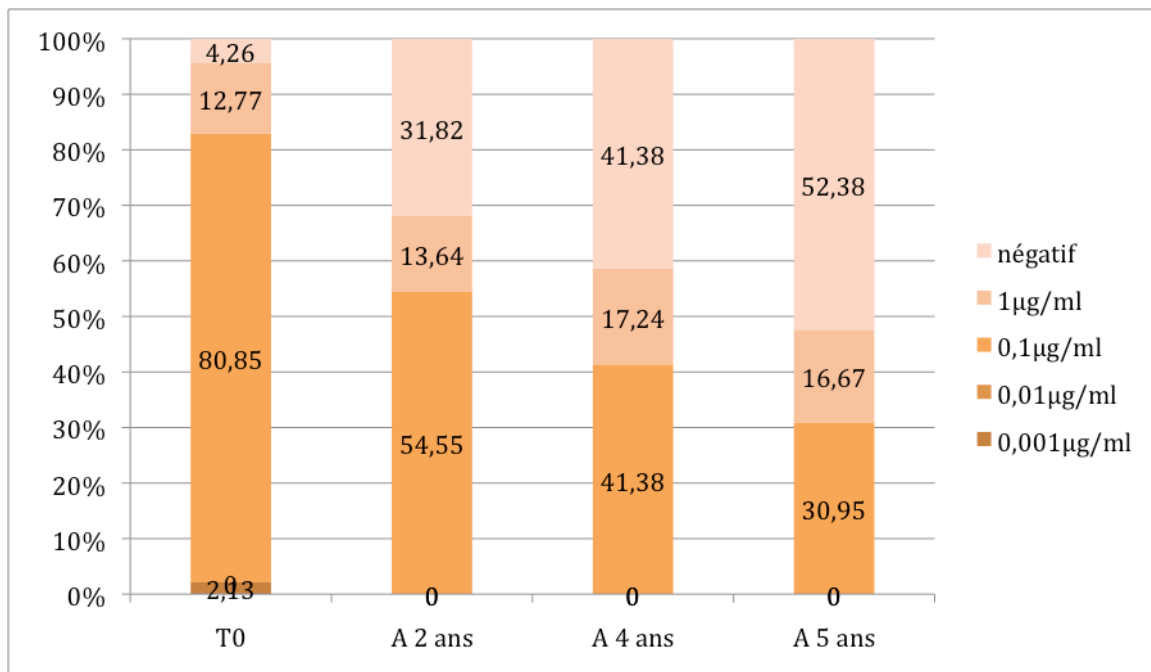


Figure 6. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin d'abeille au CHU de Grenoble.

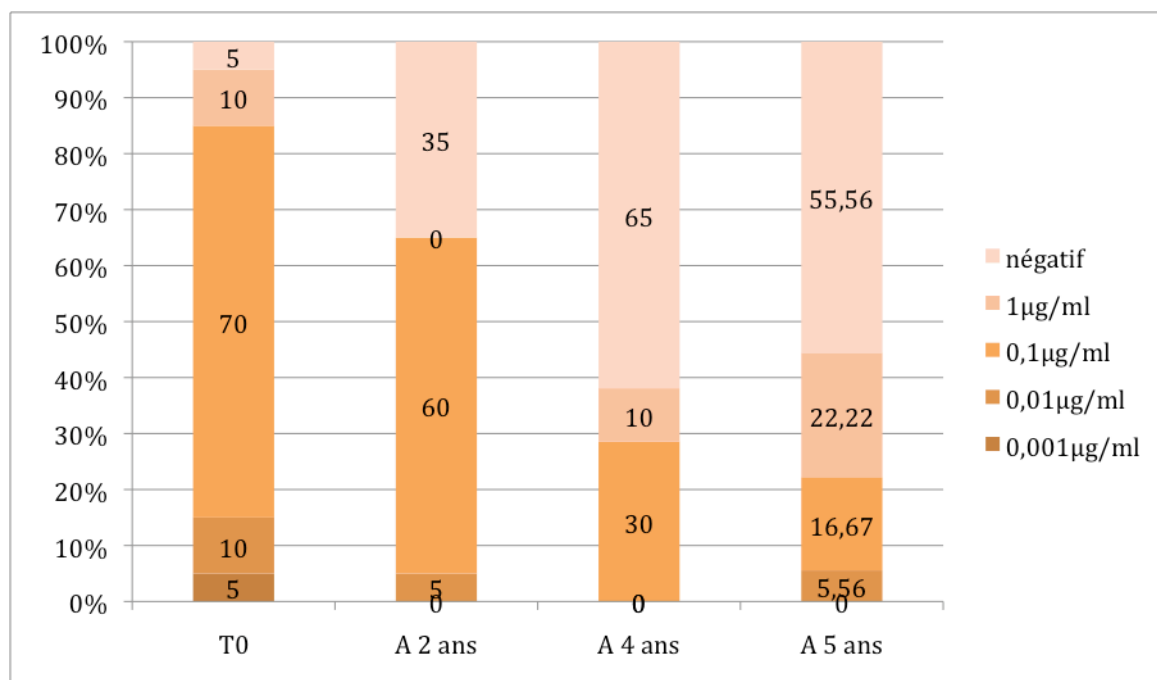


Figure 7. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin d'abeille au CHRU de Montpellier.

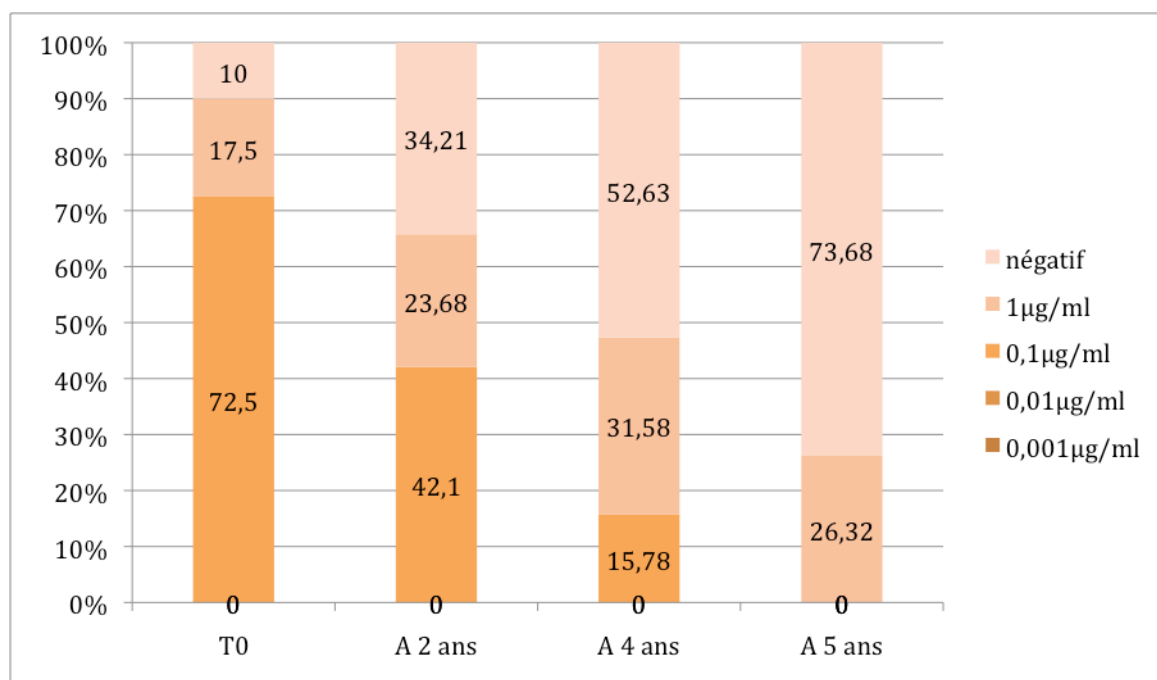


Figure 8. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin de guêpe Vespula au CHU de Grenoble.

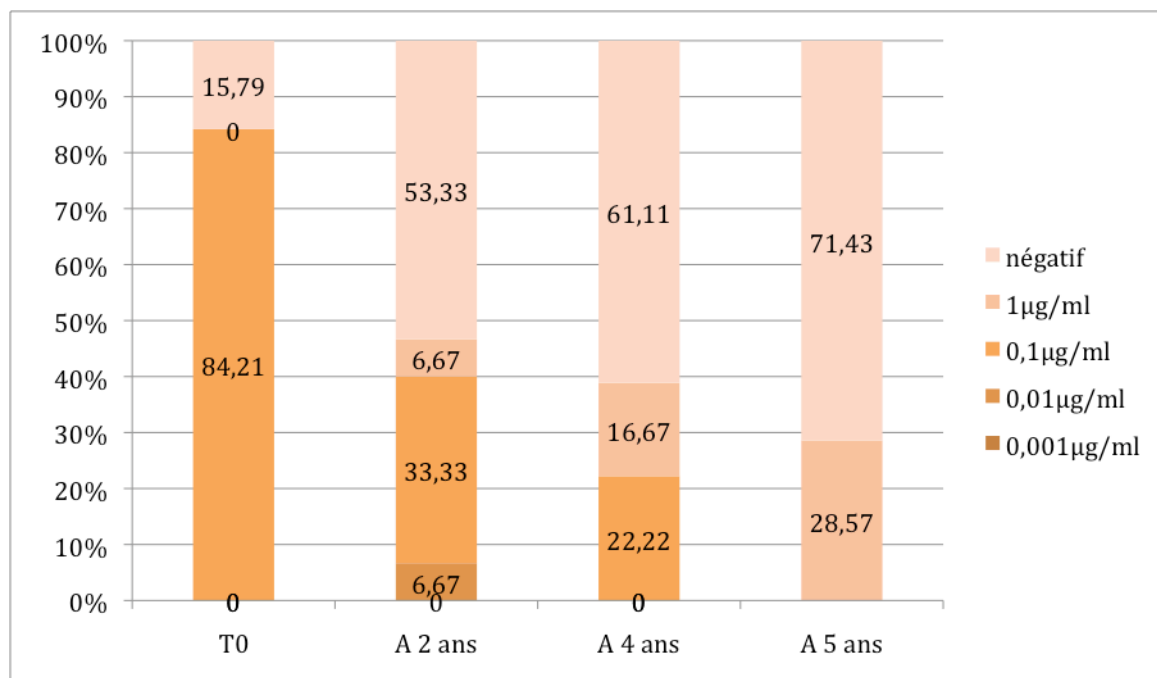


Figure 9. Evolution du seuil de positivité des IDR en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula au CHRU de Montpellier.

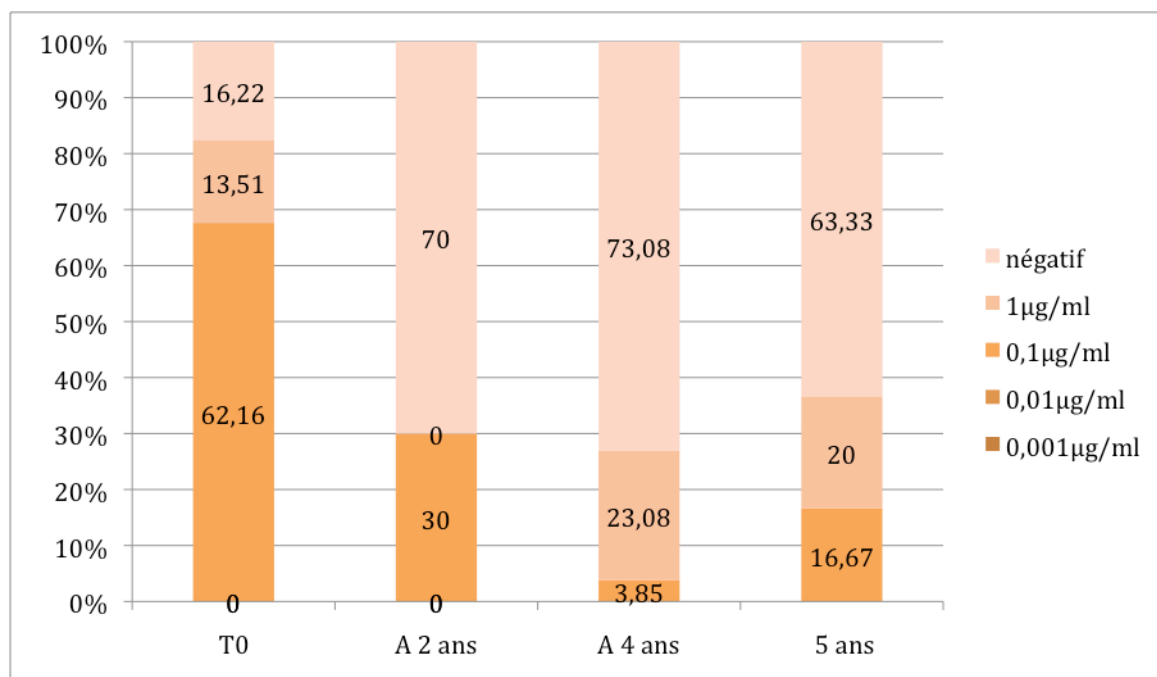


Figure 10. Evolution du seuil de positivité des IDR au venin de guêpe vsepula en cas de double désensibilisation.

	Double ITS	Abeille Grenoble	Abeille Montpellier	Vespula Grenoble	Vespula Montpellier
Négatif taux initial	16,22%	4,26%	5%	10%	12,5%
T 0-5	+47,11% (63,33%)	+48,12% (52,38%)	+50,56% (55,56%)	+63,68% (73,68%)	+58,93% (71,43%)
T 0-2	+53,78% (70%)	+27,56% (31,82%)	+30% (35%)	+24,21% (34,21%)	+40,83% (53,33%)
T 2-4	+3,08% (73,08%)	+9,56% (41,38%)	+30% (65%)	+18,42% (52,63%)	+7,78% (61,11%)
T 4-5	-9,75% (63,33%)	+11% (52,38%)	-9,44% (55,56%)	+21,05% (73,68%)	+10,32% (71,43%)
1µg/ml taux initial	13,51%	12,77%	10%	17,5%	0%
T 0-5	+6,49% (20%)	+3,9% (16,67%)	+12,22% (22,22%)	+8,82% (26,32%)	+28,57% (28,57%)
T 0-2	-13,51% (0%)	-12,77% (0%)	-10% (0%)	+6,18% (23,68%)	+6,67% (6,67%)
T 2-4	+23,08% (23,08%)	+17,24% (17,24%)	+10% (10%)	+7,9% (31,58%)	+10% (16,67%)
T 4-5	-3,08% (20%)	-0,57% (16,67%)	+12,22% (22,22%)	+5,26% (26,32%)	+11,9% (28,57%)
0,1µg/ml taux initial	62,16%	80,85%	70%	72,5%	84,21%
T 0-5	-48,83% (13,33%)	-49,9% (30,95%)	-53,33% (16,67%)	-72,5% (0%)	-84,21% (0%)
T 0-2	-32,16% (30%)	-26,3% (54,55%)	-10% (60%)	-30,4% (42,1%)	-50,88% (33,33%)
T 2-4	-28,31% (3,85%)	-13,17% (41,38%)	-30% (30%)	-26,32% (15,78%)	-11,11% (22,22%)
T 4-5	+9,48% (13,33%)	-10,43% (30,95%)	-13,33% (16,67%)	-15,78% (0%)	-22,22% (0%)

Tableau 5. Pourcentage de variations des seuils de positivité des IDR de l'ensemble des groupes, sur les périodes 0 à 5 ans, 0 à 2 ans, 2 à 4 ans et 4 à 5 ans. Les parenthèses reprennent les taux de positivité aux différentes dilutions à 2, 4 et 5 ans.

Tests cutanés	Abeille Grenoble	Abeille Montpellier	Vespula Grenoble	Vespula Montpellier	Double ITS	Total
Amélioration	28 (65,12%)	10 (66,67%)	31 (86,11%)	9 (75%)	15 (57,69%)	93
Absence de changement	12 (27,91%)	3 (20%)	5 (13,89%)	3 (25%)	10 (38,46%)	33
Régression	3 (6,97%)	2 (13,33%)	0	0	1 (3,85%)	36
Total	43	15	36	26	26	132
Total de patients ayant atteint 5 ans	44	20	41	16	35	156

Tableau 6. Evolution des seuils de positivité des tests cutanés sur cinq années de désensibilisation. Une amélioration correspond à une élévation du seuil de positivité des tests cutanés, et une régression, à une baisse de ce seuil.

III.6 Après 5 ans.

Sur vingt deux patients ayant bénéficié d'une désensibilisation au venin d'abeille au CHRU de Montpellier, vingt ont atteint cinq années de traitement, qui était alors arrêté chez dix sept de ces derniers (85%). Deux patients poursuivaient leur désensibilisation pour une année supplémentaire, et un patient allait jusqu'à sept années de traitement. Dans les trois cas, un taux d'IgEs encore trop élevé justifiait cette décision.

Au CHU de Grenoble, dix sept patients n'arrêtaient pas leur désensibilisation au venin d'abeille, sur quarante quatre patients ayant atteint cinq années de traitement. Dans dix cas, la raison retrouvée était un taux d'IgEs encore trop élevé, tandis que deux patients souhaitaient poursuivre leur activité d'apiculture. Pour les autres patients, aucune raison n'était retrouvée dans leur dossier. 11 patients poursuivaient ce traitement jusqu'à 6 années, 5 arrêtaient après 7 années de traitement, et 1 avait atteint 8 années de prise en charge.

Au CHRU de Montpellier, sur vingt deux patients ayant débuté une désensibilisation au venin de guêpe vespula, seize atteignaient cinq années de prise en charge spécialisée, et un arrêt à ce terme était noté pour quinze d'entre eux. Seulement une patiente poursuivait une désensibilisation, arrêtée au bout de six ans. Celle ci était repiquée dans l'année suivante par une guêpe, sans qu'aucune réaction particulière ne soit notée.

A Grenoble, il restait quarante et un patients au terme des cinq années, sur quarante quatre initialement. Une poursuite de désensibilisation était réalisée chez 3 patients : l'un atteignant 6 années de traitement, quand un autre atteignait 7 ans.

Dans le groupe des doubles désensibilisations, sur trente cinq patients encore désensibilisés (34 au venin de guêpe poliste), seul un patient poursuivait sa désensibilisation au delà des cinq années, sans raison invoquée. Tous les autres arrêtaient leur désensibilisation.

Les figures 11 et 12 représentent une vision simplifiée de l'évolution des effectifs des différents groupes, et reprennent les taux médians d'IgEs ainsi que les taux d'IDR négatifs à chaque année de suivi.

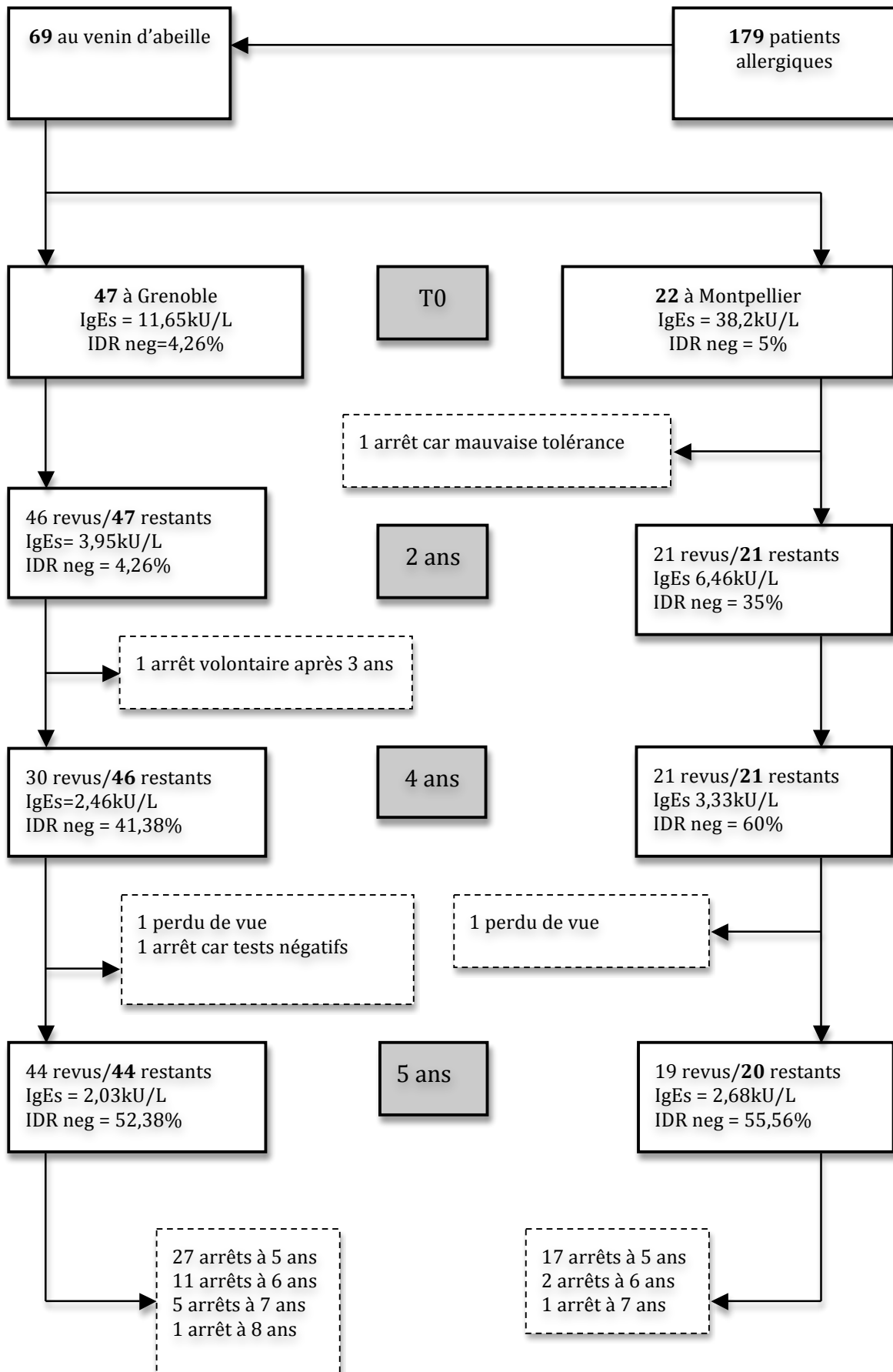


Figure 11. Evolution de l'effectif des patients allergiques au venin d'abeille.

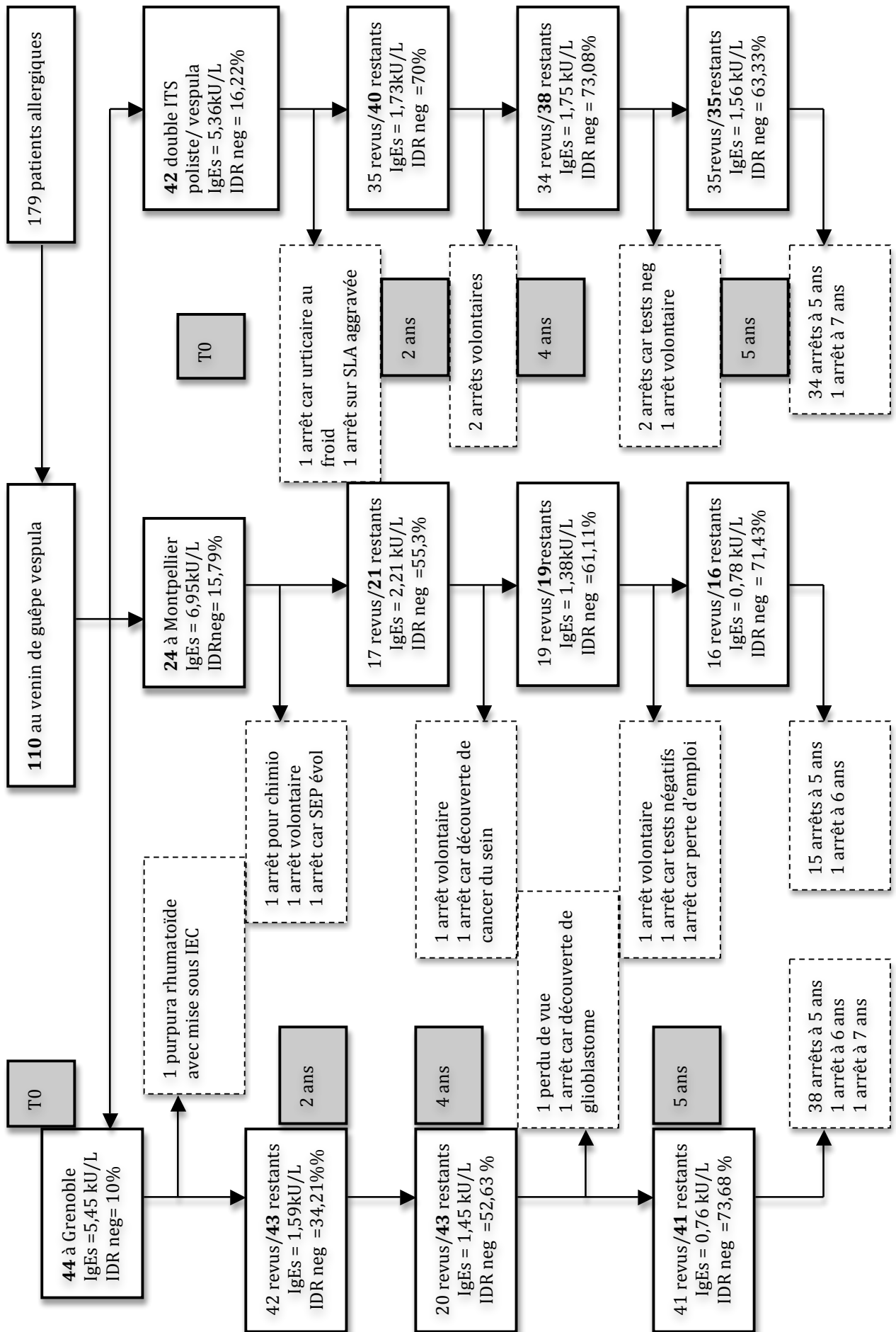


Figure 12.. Evolution de l'effectif des patients allergiques au venin de guêpe vespula.

IV. Synthèse et Discussion

IV.1 Résumé des résultats

Cent soixante dix neuf dossiers de patients désensibilisés entre 1999 et 2012 aux venins de guêpe vespula, poliste, ou abeille, ont été étudiés. Ceux ci étaient répartis sur deux centres (Grenoble et Montpellier) de manière comparable (91 patients à Grenoble, et 88 à Montpellier).

69 patients étaient désensibilisés au venin d'abeille, et 110 l'étaient au venin de guêpe vespula (42 bénéficiaient d'une double désensibilisation au venins des deux types de guêpe). Sur 179 dossiers inclus, 156 patients (87,15%) ont atteint cinq années de traitement. Les motifs d'arrêt étaient variés, et sont répertoriés dans le tableau 7.

Motif d'arrêt	Nombre	Délai	ITS	CHU
-Altération de l'état général sur SLA	1	2 ans	Double	Montpellier
-Urticaire au froid	1	2 ans	Double	Montpellier
- Mauvaise tolérance	1	2 ans	Abeille	Montpellier
- Souhait du patient	1	2 ans	Vespula	Montpellier
	3	3 ans	2 double	Montpellier
			1 abeille	Grenoble
	2	4 ans	1 double	Montpellier
			1 vespula	Montpellier
-Perte d'emploi	1	4 ans	Vespula	Montpellier
- SEP évolutive	1	2 ans	Vespula	Montpellier
- Négativation des tests	1	3 ans	Vespula	Montpellier
	4	4 ans	Vespula	Montpellier
			2 Double	Montpellier
			Abeille	Grenoble
- Cancer du sein	2	2 ans	Vespula	Montpellier
		4 ans		
- Glioblastome	1	4 ans	Vespula	Grenoble
- Purpura rhumatoïde	1	2 ans	Vespula	Grenoble
- Perdu de vue	3	5 ans	2 Abeille	Grenoble et
			Vespula	Montpellier

Tableau 7: Motifs d'arrêt de désensibilisation avant 5 ans.

De même, sur les 156 patients ayant atteint cinq ans de désensibilisation, 24 poursuivaient leur traitement au delà, dont 17 désensibilisés au venin d'abeille au CHU de Grenoble, contre deux seulement au CHU de Montpellier.

Une analyse était faite sur les différentes données des consultations de suivi des patients dont les dossiers avaient été sélectionnés.

Ainsi, concernant les patients repiqués, sur l'ensemble des cinq années de traitement, on notait 117 repiquères, subies par 79 patients, avec identification de l'insecte piqueur dans 84,62% des cas. Celui-ci concordait avec l'allergie du patient dans 93 cas (79,49%). Les réactions cliniques observées restaient localisées dans 93,16% des cas (109), et la réaction la plus grave était une réaction de grade III après une piqûre de guêpe dans le cadre d'une désensibilisation à ce venin. Mais la patiente était sous dosée, puisque désensibilisée à la dose de 75µg au lieu de 150µg. Trois réactions de grade II étaient observées, chez deux patients désensibilisés au venin d'abeille à Grenoble, et un, au venin de guêpe vespula, à Montpellier. 24 patients avaient été piqués entre 2 et 3 fois au cours des 5 années de traitement, et seulement 2 patients étaient piqués régulièrement, en rapport avec leur activité d'apiculture. Ils n'étaient donc pas comptabilisés dans ces chiffres, et ne présentaient par ailleurs que des réactions locales.

Les rappels de désensibilisation à la dose de 100µg (guêpe vespula et abeille) étaient très bien tolérés sur cette période de 5 ans de désensibilisation (98,9% de bonne tolérance), puisque seulement 1 patient se plaignait de mauvaise tolérance au bout de 1 an, avec sensation de malaise après l'injection de la dose de rappel, sans nécessité d'adrénaline. En revanche, les rappels à la dose de 150µg connaissaient plus de

problèmes de tolérance, avec 4 patients désensibilisés au venin d'abeille se plaignant de mauvaise tolérance, avec urticaire généralisée et épisodes d'hypotension artérielle, sans adrénaline pratiquée. Parmi ces quatre patients, une connaissait même de réelles difficultés en terme de tolérance, avec atteinte difficile de 20µg : cette patiente était alors traitée par Xolair®, permettant d'atteindre des doses de 200µg en dose de rappel, plus efficace chez des patients réfractaires, conformément à la littérature [32, 33, 35, 36]. En cas de double désensibilisation (les patients recevant alors 300µg de venin toutes les 4 semaines), 2 cas de mauvaise tolérance étaient rapportés, l'un avec malaise et douleur thoracique, quand un autre rapportait un malaise avec éruption généralisée. Les doses d'entretien étaient donc bien tolérées à 92,05% à la dose à 150 µg.

Sur une période de 5 années de traitement, une décroissance de 82,58% était observée concernant les IgEs au venin d'abeille au CHU de Grenoble, contre 92,98% de baisse au CHRU de Montpellier, avec $p = 0,09$. Sur une période similaire, les IgEs anti venin de guêpe vespula présentaient une baisse de 86,06%, 88,78%, et 71,08%, dans les centres de Grenoble, Montpellier, et en cas de double désensibilisation, respectivement ($p = 0,57$).

On observait donc de manière faiblement significative, une baisse plus rapide ($p = 0,07$ dans le cas des décroissances sur les 2 premières années), et plus durable au CHRU de Montpellier des taux d'IgEs anti venin d'abeille quand ceux intéressant les IgEs de venin de guêpe vespula ne montraient aucune différence entre les deux centres. Toutefois, aucune différence significative n'était observée entre les taux médians d'IgEs à 5 années de suivi, entre les 2 centres.

Le suivi effectué par IDR retrouvait une décroissance générale du nombre de patients pour lesquels le seuil de positivité était à 0,1µg/ml. Ainsi, on observait des taux voisins de 50% de baisse des seuils de positivité à 0,1µg/ml concernant les désensibilisations au venin d'abeille. Ces taux atteignaient même 72,5% et 84,21% en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, à Grenoble et Montpellier, respectivement. Parallèlement, une augmentation du nombre de tests cutanés négatifs aux dilutions testées était observée. Celle ci était plus importante à Montpellier en cas de désensibilisation au venin d'abeille mais plus forte à Grenoble chez les patients désensibilisés au venin de guêpe vespula.

Une analyse de l'évolution pour chaque patient sur cinq années a été faite et retrouvait les résultats suivants, présentés dans le tableau 6: concernant les désensibilisations au venin d'abeille, on observait une amélioration des tests cutanés dans 65,12% et 66,67% des cas, à Grenoble et Montpellier respectivement, et une aggravation dans 6,97% et 13,33% des cas. En cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, les tests cutanés s'amélioraient à Grenoble dans 86,11% des cas, et à Montpellier dans 75% des cas. Aucune aggravation des tests pratiqués dans ces centres n'était notée. Enfin, lors des doubles désensibilisations, une aggravation des tests cutanés était remarquée dans 3,85% des cas, pour un taux d'amélioration de 57,69%. 38,46% des patients suivis n'avaient pas modifié leur seuil de positivité en 5 années.

Ces résultats concordent donc avec le caractère protecteur de la désensibilisation, et ce, pour le venin de guêpe vespula et pour le venin d'abeille. Toutefois, une décroissance plus importante des IgEs est observée lors de la désensibilisation au venin d'abeille à la dose de 150µg, comparativement à la dose de 100µg (p=0,09).

Dans ce groupe désensibilisé au venin d'abeille, on observe également un pourcentage de poursuite après 5 ans plus important dans le groupe 100µg, avec 38% de poursuite au delà de 5 ans, contre 15% à Montpellier. Ceci reflète donc une moins bonne efficacité de la désensibilisation, et concordant avec une diminution moindre du taux d'IgE spécifiques (raison de la poursuite dans 10 cas sur 17 à Grenoble).

Dans le groupe de patients désensibilisés au venin de guêpe vespula, peu de différences sont observées entre les centres de Grenoble et Montpellier, tant sur le plan des IgEs que sur le plan des tests cutanés. La différence observée au niveau des seuils de positivité des tests cutanés s'explique par l'augmentation du nombre de positivités à la dilution 1µg/ml, qui peut être irritante et être à l'origine de faux positifs.

IV.2 Validité de la méthode

Cette étude, comme toute étude rétrospective, comporte quelques biais, qui, pour certains, ont pu être pris en compte lors du recueil de données, quand d'autres ne pouvaient être que constatés.

Tout d'abord, d'une manière générale, l'étude comporte un biais de confusion avec la sélection de patients proche du milieu de l'apiculture, donc plus exposés aux piqûres d'abeille. Ces patients, comparés aux autres, sont donc plus à risque de se faire repiquer, et donc de subir une réaction systémique. Ce risque est augmenté en cas de piqûres rapprochées [35, 43, 44]. Toutefois, ceci apporte un intérêt certain dans le suivi des patients désensibilisés, car ces patients se faisant en moyenne plus piquer que dans la population générale, cela apporte un retour quant à l'efficacité de la désensibilisation.

Un biais de recrutement certain ne pouvait être écarté, l'indication de la désensibilisation étant décidée par le médecin consultant avant le traitement, parfois différent au sein d'un même centre.

Le biais de perdu de vue était contrôlé lors du recueil d'informations, puisque tout patient dont les informations étaient manquantes, était recontacté afin de savoir s'il avait arrêté la désensibilisation pour une raison particulière, alors notifiée dans son dossier. En cas de non réponse après 3 appels, le patient était considéré comme perdu de vue, puis exclu s'il n'avait pas bénéficié de 3 années de traitement.

Les données étudiées étaient recueillies lors de consultations à 2, 4 et 5 ans, notre étude se base donc sur ces repères temporels. Hors, tout patient ayant des impératifs, ou simplement du fait du manque de disponibilité de notre service, certains patients n'étaient pas revus à la date anniversaire exacte du début de leur désensibilisation, mais quelques semaines ou mois plus tard. Ceci étant impossible à adapter, nous avons arrondi les dates au plus proche de la visite de suivi initialement prévue.

Certaines données n'étaient pas présentes dans les dossiers et les courriers étudiés, comme la notion de repiquère ou la tolérance des rappels. Aussi, afin de limiter un éventuel biais de mémoire qui aurait été observé lors du rappel des patients, nous avons considéré que chacune de ces données, lorsqu'elle manquait, devait être considérée comme négative (pas de repiquère, tolérance bonne), au vu de l'importance de celle ci lors des consultations de suivi.

A chaque consultation de suivi était demandé un dosage d'IgEs du venin auquel les patients étaient désensibilisés. Un biais de validité de la mesure était écarté par la sélection de mesures comparables, à savoir les techniques RAST et Immunocap, alors que la technique Immulite ne permettait pas d'avoir une comparaison des valeurs [45]. Les dosages réalisés avec cette technique n'étaient donc pas comptabilisés.

Enfin, le marqueur à l'origine du plus de digression est le relevé du seuil de positivité des IDR lors de chaque consultation de suivi, à l'origine d'un biais de mesure. En effet, la réalisation d'une IDR est personnel-dépendante, et à l'origine d'une mauvaise et non compensable reproductibilité, inter et intra observateur. De plus, dans certains cas, toutes les dilutions n'étaient pas réalisées, pouvant être à l'origine d'une sous estimation du seuil de positivité. Ceci ne pouvait être compensé, puisque pour chaque test, soit le résultat était scotché dans le dossier, soit le seuil de positivité était indiqué dans le dossier ou dans le courrier de consultation.

Un troisième facteur à prendre en compte est que la dilution de 1 µg/ml peut être irritante et donc être à l'origine de faux positifs. Cette donnée devra donc être discutée lors de l'interprétation de la décroissance des seuils de positivité.

IV.3 Réponses à la question principale et données de la littérature

Cette étude avait pour objectif principal l'évaluation de la décroissance du taux d'IgEs et du seuil de positivité des tests cutanés au cours de la désensibilisation spécifique au venin d'un ou deux hyménoptères (abeille ou guêpe vespula, +/- guêpe

poliste), et selon deux protocoles utilisant des rappels de dose différents (150µg et 100µg), afin d'établir la supériorité ou non supériorité de l'un des deux protocoles.

IV.3.a Dose de rappel utilisée.

La dose recommandée actuellement pour la désensibilisation au venin d'hyménoptères est de 100µg, tant pour les enfants que pour les adultes, et ce, tout hyménoptère confondu [46]. Cette dose ayant une efficacité supérieure par rapport à la dose de 50µg [47], même si ce dosage pourrait avoir un intérêt en tant que posologie pédiatrique [48]. Certaines études, comme celle menée par le Rueff et al. en 2001 [49], retrouvent une efficacité diminuée de la dose de 100µg, et préconisent des doses allant de 150 à 200, et même 250µg dans certains cas. Quelques équipes, comme c'est le cas au CHRU de Montpellier, se basent ainsi sur cette étude pour réaliser des rappels de désensibilisation à la dose de 150µg.

IV.3.b Evolution du taux d'IgEs

Peu d'études ont porté sur la décroissance du taux d'IgEs au cours de la désensibilisation, et les rares s'y étant intéressé n'ont pas fait de comparaison de doses de rappel différentes, se contentant de comparer deux venins [50]. Par ailleurs, aucune étude ne retrouve de corrélation entre la décroissance du taux d'IgEs et la protection acquise au cours de la désensibilisation. En effet, le taux d'IgEs n'a pas de lien direct avec le risque de réaction systémique lors d'une piqûre d'hyménoptère.

Notre étude semble concorder avec les résultats de ces travaux concernant les taux d'IgEs au venin d'abeille pour des rappels à 100 µg. En effet il était retrouvé des taux médians voisins de ceux décrits. Cependant, la décroissance du taux médian d'IgEs était de 82,58% sur 5 ans dans notre travail, contre 66,56% dans l'étude de Carballado et al [50].

Compte tenu de la puissance de notre étude, nos résultats étaient élaborés à partir de taux médians, apportant plus de précision que l'utilisation de moyennes. De cette façon, notre étude, bien que de puissance moyenne (surtout concernant l'effectif montpelliérain désensibilisé au venin d'abeille), retrouve une décroissance plus rapide et plus importante des taux médians d'IgEs en cas de dose supérieure lors de la désensibilisation au venin d'abeille ($p=0,09$), alors qu'aucune différence n'est observée lors des désensibilisations au venin de guêpe *Vespula* ($p=0,57$). De même, l'étude de ce paramètre ne montre aucune influence d'une double désensibilisation (aux venins de deux guêpes) sur la décroissance des IgEs de venin de guêpe *vespula* ; ces taux seraient même moins importants en cas de double désensibilisation par rapport à une simple désensibilisation au venin de guêpe *vespula*, mais aucun critère statistique ne le prouve.

Dans notre étude, la différence observée entre les 2 doses de rappel de venin d'abeille peut être expliquée en partie par une variation du taux médian d'IgEs avant traitement, presque trois fois supérieur à Montpellier par rapport à Grenoble, relié au faible effectif de ce groupe. Toutefois, en réalisant une analyse des taux d'IgEs supérieurs à 10kU/L (17 patients à Montpellier contre 26 à Grenoble) avant traitement, on observe la même différence en terme de décroissance du taux médian d'IgEs sur 2 ans (85,43% de décroissance à Montpellier, contre 65,15% à Grenoble).

La différence entre les taux médians d'IgEs étant même augmentée, ceci pouvant être expliqué par des taux d'IgEs globalement plus élevés dans la population montpelliéraine. Une explication pourrait être le pourcentage plus important de patients proches du milieu de l'apiculture dans cette population (68,18%, contre 55,32% à Grenoble), malgré un nombre d'apiculteurs professionnels plus important en région Rhône Alpes [51].

Ainsi, notre étude montre que la désensibilisation au venin de guêpe vespula à la dose de 150 µg n'apporte pas de réel avantage quant à la décroissance du taux médian d'IgEs par rapport à la dose (jusqu'ici recommandée) de 100µg. En revanche, concernant la désensibilisation au venin d'abeille, il semblerait qu'un dosage à 150µg engendre une décroissance plus importante et plus rapide qu'un rappel pratiqué à 100µg.

Des études prospectives avec un effectif plus important doivent être menées afin d'obtenir des résultats plus précis et plus représentatifs dans ce domaine.

D'autres études s'étant intéressées aux méthodes de suivi utilisées, ont démontré l'absence de corrélation, tant sur le plan diagnostique que du suivi, entre le dosage d'IgEs et la réalisation de tests cutanés [52-57], mais soulignent l'importance de la réalisation d'un suivi avec ces deux techniques.

IV.3.c Evolution de la positivité des tests cutanés.

Une nouvelle fois, peu d'études se sont intéressées à ce paramètre de suivi de la désensibilisation, hormis pour le comparer aux tests in vitro que sont les dosages d'IgEs, et conclure à la complémentarité de ces deux outils.

Toutefois, Carballado et al. [50] retrouvaient des taux d'amélioration moins importants que ceux décrits dans notre étude, avec cependant des taux de régression moins importants. Nos études se rejoignent sur l'absence de régression des seuils de positivité en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula (taux par ailleurs plus important en cas de double désensibilisation).

Notre étude retrouve également des taux de positivités à la dilution de 1µg/ml en hausse, et ce, de manière très variée (+3,9% en cas de désensibilisation à 100µg de venin d'abeille, jusqu'à 28,57% de hausse en cas de désensibilisation à 150µg de venin de vespula). Ces résultats permettent de lisser les différences existant entre les groupes Vespula Grenoble et Montpellier. En effet, la dilution de 1µg/ml est la limite supérieure de la spécificité des tests cutanés aux venins d'hyménoptères [38]. A partir de cette concentration, des faux positifs peuvent être observés, rendant le résultat difficilement interprétable, tant sur le plan clinique, que sur le plan statistique dans notre étude.

Nos résultats confirment que la désensibilisation au venin d'abeille est moins efficace au niveau des tests cutanés que la désensibilisation au venin de guêpe vespula, comme cela a pu être décrit précédemment. En revanche, au sein de chaque groupe, la différence de dose entre Grenoble et Montpellier n'entraîne pas de différence notable en terme de modification du seuil de positivité des tests cutanés. Cela ne remet pas en question l'utilité de cette surveillance au cours de la désensibilisation, et ne permet pas non plus de conclure sur une supériorité d'une technique par rapport à une autre (abeille ou guêpe vespula).

Aussi, et compte tenu du caractère variable de réalisation de ces tests, il semble nécessaire, afin d'être plus précis, de réaliser une étude, certes, avec un effectif plus important, mais avec une technique standardisée d'intradermoréaction. Ceci permettrait

également d'apporter des précisions quant à une corrélation certaine entre la décroissance des tests cutanés et biologiques, et l'effet protecteur de la désensibilisation. En effet, à ce jour, aucune étude n'a clairement établi ce rapport, hormis le fait que la persistance de tests cutanés et/ou sériques fortement positifs en fin de traitement était un facteur de risque de récurrence de réaction sévère [34].

IV.4 Réponses aux questions secondaires et données de la littérature

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la tolérance des rappels de désensibilisation, celle de la tolérance en cas de nouvelle piqûre pendant la désensibilisation, et l'évaluation des différences de coût engendrées.

IV.4.a Evaluation de la tolérance des rappels de désensibilisation

La majorité des études s'accordent à dire que la désensibilisation, une fois la dose de rappel atteinte, ne présente que peu de risques de réaction systémique sévère. Ainsi, Mosbech et al évaluait ce risque à 0,5% [58], quand une étude de 2012 retrouvait des réactions (toutes confondues) dans 1,55% des injections de rappel [59]. Dans ces deux études, le rappel de dose pratiqué était de 100µg. Parmi ces 1,55% (31 injections sur 2000 réalisées), seules 8 étaient systémiques, dont deux de grade II selon la classification de Müller. De plus, d'une manière générale, il est admis de tous que la désensibilisation au venin d'abeille apparaît comme un facteur de risque de réaction systémique par rapport au venin de guêpe vespula [58-63].

Notre étude confirme ces résultats, avec quatre patients désensibilisés au venin d'abeille se plaignant de mauvaise tolérance, avec urticaire généralisée et épisodes d'hypotension artérielle (5,8%), quand les patients désensibilisés au venin de guêpe vespula toléraient très bien les rappels, avec seulement un patient décrivant un épisode de nausées (0,91%).

En cas de double désensibilisation (les patients recevant alors 300µg de venin toutes les 4 semaines), deux cas de mauvaise tolérance étaient rapportés, l'un avec malaise et douleur thoracique, quand un autre rapportait un malaise avec éruption généralisée.

L'intérêt de notre étude porte sur le fait que le risque de mauvaise tolérance est accru en cas de désensibilisation à une fois et demi la dose recommandée, celle ci regroupant les quatre cas de mauvaise tolérance au venin d'abeille, avec un effectif deux fois moindre.

La désensibilisation à 150µg n'est donc pas plus à risque de réaction systémique en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, mais est responsable de plus de cas de mauvaise tolérance quand il s'agit d'une désensibilisation au venin d'abeille.

Enfin, il est difficile d'interpréter les accidents survenus lors d'une double désensibilisation, ceux ci pouvant être dus soit au venin de guêpe vespula, soit au venin de guêpe poliste. Cette dernière hypothèse serait la plus probable au vu de la littérature à ce sujet [63,64].

IV.4.b Evaluation de la tolérance en cas de repiqûre au cours de la désensibilisation

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères est efficace dans 85 à 95% des cas selon les études, et est plus efficace chez l'enfant que chez l'adulte [12-14].

Nombreuses ont été les études évaluant l'efficacité de la désensibilisation par la réalisation d'une piqûre provoquée en milieu hospitalier, avec peu de réactions systémiques déclarées [49]. Pourtant, ces tests, par leur réalisation, comme le décrivent Moreno et Barasona dans leur étude de 2011 [65], entraînent une injection probablement plus importante qu'une piqûre naturelle, entraînant donc une surévaluation des réactions secondaires lors de ces « sting challenges », ainsi qu'une sous évaluation de l'efficacité de la désensibilisation. De plus, cette pratique ne pourrait, actuellement, pas être utilisée en France, devant le trop grand nombre de contraintes techniques et administratives rencontrées. Notre étude s'est donc basée sur la survenue de piqûres dites « naturelles », moins à risque de réactions sévères, et plus représentatives du réel risque de repiqûre, et de réaction clinique sévère.

117 épisodes de repiqûre étaient recueillis, survenus chez 79 patients, et 2 patients se faisaient piquer régulièrement. Sur 117 repiqûres, 93 l'étaient par l'insecte contre le venin duquel ils étaient traités. Les réactions cliniques observées restaient localisées dans 93,16% des cas (109 patients), et la réaction la plus grave était une réaction de grade III après une piqûre de guêpe dans le cadre d'une désensibilisation à ce venin, mais la patiente était sous dosée, puisque désensibilisée à la dose de 75µg au lieu de 150. Trois réactions de grade II étaient observées, chez deux patients désensibilisés au venin d'abeille à Grenoble, et 1 au venin de guêpe vespula à Montpellier. Les différences observées en terme de tolérance en cas de repiqûre ne sont pas significatives, et ne permettent pas de conclure. Toutefois, aucune réaction de grade II n'est observée dans le groupe « Abeille Montpellier », alors que deux patients du groupe « Abeille Grenoble » en ont présenté. Ceci est très certainement dû à la différence d'effectifs des 2 groupes, mais des investigations complémentaires doivent être faites

afin de pouvoir réellement conclure. Concernant la désensibilisation au venin de guêpe vespula, il apparaît clairement, et même si un problème d'effectif semblable se fait ressentir, que la désensibilisation à 150 µg n'apporte pas de bénéfice quant à l'efficacité. En effet, à Grenoble, sur une population presque double par rapport à celle de Montpellier, aucune réaction systémique de grade II ou supérieure n'est observée, alors que des réactions de grade II et III sont observées au CHRU de Montpellier.

Contrairement aux données de la littérature, notre étude ne retrouve pas de différence significative en terme de tolérance entre les groupes abeille et guêpe vespula (désensibilisés à 100 ou 150µg). En effet, une méta analyse de 8 études, publiée en 2000 [66] et une étude de 1998 [67] retrouvaient une meilleure efficacité de la désensibilisation au venin de guêpe vespula par rapport au venin d'abeille. Les patients de ces études étaient désensibilisés à 100µg.

En somme, afin de conclure sur une différence de tolérance en cas de repiqûre par une abeille, donc d'efficacité des doses de rappel différentes, il semble nécessaire d'avoir un effectif plus important. En revanche, concernant la désensibilisation au venin de guêpe vespula, aucune différence permettant d'expliquer le choix d'un dosage plus élevé, n'a été mise en avant. Un dosage à 150µg n'est donc en aucun cas justifié chez ces patients.

IV.4.c Importance du coût dans le choix de la technique

Le dernier paramètre à prendre en compte dans la comparaison de ces deux techniques est leur impact économique.

En effet, une désensibilisation au venin d'un hyménoptère a un coût d'environ 3700 euros, comme le montre le tableau 8, dont plus de 2600 à la charge de la sécurité sociale. Un rappel de dose à 150µg nécessite deux flacons de venin à 110µg. Ainsi, la différence financière est principalement liée à ce surcoût, dont les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Les différences en terme de coût sont donc loin d'être négligeables, puisqu'allant du simple à plus du double (7866,69 vs 3699,06 euros). Toutefois, cette différence est augmentée par la prise en compte de la technique de montée de dose, à savoir cinq journées d'hospitalisation de jour, contre une et demi lors de l'ultra rush de la désensibilisation à 100µg. En ne tenant pas compte de ce paramètre, le ratio de la différence est de 1,48 en faveur de la dose de 100µg, allant même à 985,15 euros à la charge du patient ou de sa complémentaire. Aucune étude n'a été retrouvée concernant un protocole de montée de dose jusqu'à 150µg en pratique courante, ce qui fait donc de la technique utilisée à Montpellier la technique de référence dans cette indication (donc à prendre en compte dans le surcoût).

La désensibilisation à la dose de 150µg est donc beaucoup plus onéreuse que la désensibilisation à 100µg. Elle doit donc être réservée aux désensibilisations pour lesquelles une telle dose a une efficacité supérieure, et prouvée, ce qui ne semble pas être le cas pour le venin de guêpe vespula. Une comparaison globale et simplifiée de la désensibilisation à 150 µg est présentée dans le tableau 10.

	Matériel	Quantité	Prix	Remboursement	Total sécurité sociale	Total patient ou complémentaire	Cumul Sécurité sociale	
J1	Flacons de venin de 110µg	2	21,53	65%	27,98	15,07	27,98	
	Hospitalisation de jour	1	892,56	80%	714,05	178,51	742,03	
J15	Flacon de venin de 110 µg	1	21,53	65%	13,99	7,53	756,02	
	Hospitalisation de jour	1/2	446,28	80%	357,02	89,26	1113,04	
	Progression de dose	1	53,02	80%	42,41	10,6	1155,45	
J45	Flacon de venin de 110 µg	1	21,53	65%	13,99	7,53	1169,44	
	Consultation spécialisée	1	23	70%	15,1	7,9	1184,54	
1an	Trousse d'urgence	1			30,08	22,01	1214,62	
	Flacon de venin de 110 µg	13	21,53	65%	181,87	97,89	1396,49	
	Injections	13	12,34	70%	112,29	48,13	1508,78	
	Consultation avec IDR	1	38,22	70%	26,75	11,47	1535,53	
	Dosage biologique	1	13,77	60%	8,26	5,51	1543,79	
2-5 ans	Trousse d'urgence	1			30,08	22,01	1573,87	
	Flacon de venin de 110 µg	35	21,53	65%	489,8	263,75	2063,67	
	Injections	35	12,34	70%	302,33	129,57	2366	
	Consultations avec IDR	4	38,22	70%	107,02	45,86	2473,02	
	Dosage biologique	4	13,77	60%	33,05	22,03	2506,07	
	Trousse d'urgence	4			120,32	88,04	2626,39	
						985,15	2626,39	
						Total	Total 3699,06	
		Trousse d'urgence				30,08	22,01	
		- ANAPEN® (0,15 ou 0,30)		36,43	65%	23,68	12,75	
	- Solupred® 20mg		4,84	65%	3,15	1,69		
	- Kestin Lyo ®		10,82	30%	3,25	7,57		

Tableau 8. Evaluation du coût d'une désensibilisation au venin d'hyménoptère à la dose de 100µg, menée pendant 5 ans, avec un ultra rush en 3h30, sans complication, chez un adulte (exemple au CHU de Grenoble), avec des rappels toutes les 4 semaines pendant 1 an, puis toutes les 5 à 6 semaines pendant 4 ans ; une consultation annuelle, avec tests cutanés et biologique, et renouvellement d'une trousse d'urgence contenant : A stylo auto injecteur ANAPEN, 1 boîte de solupred 20mg, et 1 boîte de Kestin Lyo 10mg.

	Matériel	Quantité	Prix	Remboursement	Total sécurité sociale	Total patient ou complémentaire	Cumul Sécurité sociale
J1	Flacons de venin de 110µg	2	21,53	65%	27,98	15,07	27,98
	Hospitalisation de jour	1	892,56	80%	714,05	178,51	742,03
J8	Flacons de venin de 110µg	1	21,53	65%	13,99	7,53	756,02
	Hospitalisation de jour	1	892,56	80%	714,05	178,51	1470,07
J15	Flacon de venin de 110 µg	1	21,53	65%	13,99	7,53	1484,06
	Hospitalisation de jour	1	446,28	80%	714,05	178,51	2198,11
J21	Flacon de venin de 110 µg	2	21,53	65%	27,98	15,07	2226,09
	Hospitalisation de jour	1	892,56	80%	714,05	178,51	2940,14
J36	Flacon de venin de 110 µg	2	21,53	65%	27,98	15,07	2968,12
	Hospitalisation de jour	1	892,56	80%	714,05	178,51	3682,17
1 an	Trousse d'urgence	1			30,08	22,01	3712,25
	Flacon de venin de 110 µg	26	21,53	65%	363,86	195,92	4076,11
2-5 ans	Injections	13	12,34	70%	112,29	48,13	4188,4
	Consultation avec IDR	1	38,22	70%	26,75	11,47	4215,15
2-5 ans	Dosage biologique	1	13,77	60%	8,26	5,51	4223,41
	Trousse d'urgence	1			30,08	22,01	4253,49
2-5 ans	Flacon de venin de 110 µg	70	21,53	65%	979,62	527,49	5233,11
	Injections	35	12,34	70%	302,33	129,57	5535,44
2-5 ans	Consultations avec IDR	4	38,22	70%	107,02	45,86	5642,46
	Dosage biologique	4	13,77	60%	33,05	22,03	5675,51
2-5 ans	Trousse d'urgence	4			120,32	88,04	
					Total : 7866,69	2070,86	5795,83

Tableau 9. Evaluation du coût d'une désensibilisation (en euros) au venin d'hyménoptère à la dose de 150µg, menée pendant 5 ans, avec un semi rush nécessitant 5 jours

d' hospitalisation de jour, sans complication, chez un adulte (exemple au CHRU de Montpellier), avec des rappels toutes les 4 semaines pendant 1 an, puis toutes les 5 à 6 semaines pendant 5 ans ; une consultation annuelle, avec tests cutanés et biologiques, et renouvellement d'une trousse d'urgence contenant : 1 stylo autoinjecteur ANAPEN, 1 boîte de Solupred 20mg, et une boîte de Kestin Lyo 10mg

Critère étudié	Désensibilisation à 150µg vs 100µg
Décroissance des taux médians d'IgEs de venin d'abeille	>
Tolérance au venin d'abeille	<
Evolution des seuils de positivité des IDR au venin d'Abeille	=
Efficacité Abeille	>
Décroissance des taux médians d'IgEs de venin de vespula	=
Tolérance au venin de vespula	=
Evolution des seuils de positivité des IDR au venin de Guêpe Vespula	= ou <
Efficacité Vespula	=
Cout d'une désensibilisation	>

Tableau 10. Evaluation simplifiée de la supériorité ou non supériorité d'un dosage à 150µg par rapport à un dosage à 100µg selon plusieurs critères.

V. Conclusion

Actuellement, l'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère représente le seul traitement efficace de l'allergie à ce venin. Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le protocole de désensibilisation à utiliser, même si la plupart des services se servent de la dose de 100µg. L'unité d'allergologie du CHRU de Montpellier, dans laquelle a été réalisé ce travail, utilise la dose de 150µg pour la désensibilisation aux venins de guêpes et d'abeille.

Ainsi, notre étude a eu pour objectif de comparer les 2 doses de rappel de 100 et 150µg. Nos résultats ont permis de mettre en évidence une différence en terme d'efficacité lors de la désensibilisation au venin d'abeille. En effet, et même si la tolérance est légèrement moins bonne, le dosage de 150µg permet d'observer une diminution plus rapide du taux médian d'IgEs, quand les variations de positivité des tests cutanés restent semblables. Un argument fondamental pour l'utilisation de cette dose réside dans le fait que celle ci offrirait une meilleure protection en cas de repiqûre, avec des réactions systémiques moindres. Cette différence peut justifier le surcoût (environ 3000 euros) créé par cette technique, et ce, d'autant plus que la désensibilisation au venin d'abeille reste minoritaire en France par rapport à celle concernant le venin de guêpe vespula.

Notre étude a par ailleurs démontré la non supériorité de la dose de 150µg par rapport à 100µg en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, tant sur le plan de la décroissance des IgEs, de l'amélioration des tests cutanés, que sur le plan de son efficacité clinique et de sa tolérance. Ces arguments concourent à encourager l'utilisation de la dose de 100µg dans cette indication.

Nos résultats, qui constituent une étude préliminaire, doivent être confirmés par une étude randomisée prospective multicentrique. En pratique, la dose de 150µg déjà utilisée au CHRU de Montpellier pour le venin d'abeille va être maintenue, et une réflexion est en cours sur une modification des pratiques pour le venin de guêpe vespula.

Références bibliographiques

- 1- Dutau G. Allergie Hyménoptères : introduction entomologique et épidémiologique. Rev fr Allergol 2007; 47 :S15-S18.
- 2- Hymenoptera (<http://www.fr.wikipedia.org>).
- 3- Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Clin Rev Allerg Immunol 1999; 17: 387–399.
- 4- Wassermann SI. The allergist in the new millenium. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 3–8.
- 5- Vetter RS. Wasp or Hippopotamus ? J Allergy Clin Immunol 2000 ; 105 :196.
- 6- Charpin D, Vervloet D, Haddi E, Segalen C, Tafforeau M, Birnbaum J, Lanteaume A, Charpin J. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. Allergy Proc. 1990 Jan-Feb; 11(1):29-32.
- 7- Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. J Allergy Clin Immunol. 1992 Sep; 90 : 331-4.
- 8- U.S. Annual Average of Animal-Related Fatalities During the 1990s [archive] sur Florida Museum of Natural History.
- 9- Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 330–7.
- 10- Müller UR ; Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. ; Clin Exp Allergy. 1998 Jan; 28: 4-6.
- 11- Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011.J Allergy Clin Immunol. 2011 Apr; 127: 852-4.
- 12- Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000 ; 105 : 385-90.
- 13- Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy : extended observations. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 298-305

- 14- Golden DB, Kagey Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in Children, with or without immunotherapy. *N Engl J Med* 2004 ; 351 :668-674
- 15- Benson RL, Semenov H : Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy* 1930 ; 1 :105-116.
- 16- Mueller HL, Hill LW. Allergic reactions to bee and wasp stings. *New Engl J Med* 1953; 249: 726-731.
- 17- Lawrence M. Lichtenstein, M.D., Ph.D., Martin D. Valentine, M.D., and Anne K. Sobotka, B.A. A case for venom treatment in Anaphylactic Sensitivity to Hymenoptera Sting. *N Engl J Med* 1974; 290:1223-1227.
- 18- Loveless MH, Fackler WR. Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy* 1956 ; 14 :347-366.
- 19- Barnard JH. Studies on 400 hymenoptera sting deaths in the United State. *J Allergy Clin Immunol* 1973 ;52 :259-264.
- 20- Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, BentonAW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *New Engl J Med* 1978 ; 299 :157-61.
- 21- Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979 ; 34 : 369-78.
- 22- Müller U, Hebling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allerg Clin Immunol* 1992 ; 89 :529-535.
- 23- Van de Zwan JC, Flintermann J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM. Hyposensitization to wasp venom in six hours. *Br Med J* 1983 ; 287 :1329-1331.
- 24- Bernstein AJ, Kagen SI, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994 ; 73 :423-442.
- 25- Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy : comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 :226-30.
- 26- Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position paper. *Allergy*, 1993, 48 (suppl.14) : the issue.
- 27- Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy : how early is it effective ? *Allergy* 2010 ; 65 :391-5.

- 28- Hoffman DR. Hymenoptera venoms : composition, standardization, stability. Monograph in insect allergy (4th édition), American Academy of Allergy Asthma and Immunology, Milwaukee(2004), 37-53.
- 29- Muller UR, Recombinant Hymenoptera Venom allergens. *Allergy*, 57 (2002), 570-6.
- 30- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 ; 67 :370-4.
- 31- Golden DBK, Meyers DA, Kagey Sobotka A et al. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1982 ; 69 :489-493.
- 32- Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom XVIII-Immunoblotting studies of venom allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 307-13.
- 33- Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 :1027-32.
- 34- Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of sévère systemic anaphylactic réactions in patients with Hymenoptera venom allergy : Importance of Baseline sérum tryptase- a study of the european academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 :1047-1054.
- 35- Bousquet J, Coulomb J, Robinet Levy M. Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy* 1982 ;12 :331-42.
- 36- Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, Robinet Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic Survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 ; 73 : 332-40.
- 37- Mueller HL. Insect allergy. *Pediatr Clin N Amer* 1959 ; 6 : 917.
- 38- Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux piqûres d'hyménoptères. *Traité d'allergologie*, D Vervloet & A. Magnan. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2003: 867-84.
- 39- Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev fr Allerg* 2005 ; 45 : 489 -492.
- 40- ALYOSTAL Venins Abeille Apis Mellifera, Guêpes vespula, guêpes polistes, VIDAL 2011, p107.
- 41- Bourrain JL, Methodology for rapid readout tests. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009 ; 136 : 661-667.

- 42- Co Minh HB, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés: prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. Diagnostic de l'allergie aux médicaments. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 43-54
- 43- Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 1467-76.
- 44- Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24: 1010-5.
- 45- Robert A. Wood, MD*; Nathan Segall, MD†; Staffan Ahlstedt, PhD‡; and P. Brock Williams, PhD. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99: 34-41.
- 46- Golden DBK. Practical considerations in venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 1997 ; 18 : 79-80.
- 47- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 ; 67 :370-374.
- 48- Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 ; 22: 393-7.
- 49- Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 1027-32.
- 50- Carballada F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M, de la Torre F. Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20 :506-13.
- 51- <http://apiculteurs.info>
- 52- Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR; Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 495-8.
- 53- Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989; 262: 240-4.
- 54- Day J, Buckeridge D, Welsch A. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 :691-705.

- 55- Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJE, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera sting sensitivity with deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1982 ; 69 :200-7.
- 56- Sobotka AK, Adkinson NF Jr, Valentine MD, Lichtenstein LM. Allergy to insect stings, IV : diagnosis by radioallergosorbent tests (RAST). *J Immunol.* 1978; 121 :2477-84.
- 57- Hoffman DR. Comparison of the radioallergosorbent test to intradermal skin testing in the diagnosis of stinging insect venom allergy. *Ann Allergy* 1979 ; 43 :211-3.
- 58- Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy : results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000 ; 55 :1005-1010.
- 59- Patella V, Florio G, Giulinao, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, Genovese A. Hymenoptera Venom Immunotherapy : tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012 ; 2012; 192. Epub 2012.
- 60- Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 89 ; 529-535.
- 61- Youlten L, Atkinson B, Lee T. The incidence and nature of adverse reaction to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 159-165.
- 62- Incorvaia C, Frati F, Dell'albani I, Robino A, Cattaneo E, Mauro M, David M, Qualizza R, Pastorello E. Safety of hymenoptera venom Immunotherapy : a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*, 2011; 12 :2527-32.
- 63- Lockey RF., Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird Warren IA, Bukantz SC. The hymenoptera venom study. III : Safety of venom therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 775-80.
- 64- Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra rush venom immunotherapy (210 min.) : a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2003 ; 33 :58-64.
- 65- Moreno C, Barasona MJ, Serrano P, Justicia JL, Ruz JM, Guerra F. Alternating *Polistes-Vespula* venom immunotherapy: a therapeutic strategy to resolve a diagnostic deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21: 28-33.
- 66- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity : a méta analysis. *Clin Ther* 2000 ;22 :351-8.

67- Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy : Results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol. 1998;101 :606-12.



Les hyménoptères


		
Guêpe eumène [11-26mm]	Guêpe scolie [10-30mm]	Guêpe poliste [10-16mm]
		
Guêpe vespula [20mm]	Frelon [jusqu'à 36mm]	Frelon chinois [20-32mm]
		
Abeille domestique [5-12mm]	Guêpe fousseuse [5-48mm]	Bourdon [13-24mm]
		
Fourmi [2,5-9mm]	Abeille charpentière [21-25mm]	










Photos : Dr. J.L. Brunet avec l'EID Méditerranée



Remerciements  STALLERGENES
Immunothérapie allergénique

Les autres insectes



		
Blatte [20-25mm]	Charançon [12-15mm]	
		
Taon [15-22mm]	Simulie [1-5mm]	Moustique [6mm]
		
Phlébotome [1,8-2,5mm]	Punaise [5-40mm]	Papillon [3-150mm (Europe)]
		
Chenille processionnaire [25-35mm]		

Dans le cadre de l'organisation et l'activité de notre réseau de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. L'usage de ces données est limité au Laboratoire Stallergenes. Conformément à la loi "Informatique et libertés" 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable.

Vous avez reçu un délégué STALLERGENES. Conformément aux dispositions de la Charte de la Visite Médicale, vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de cette visite à l'adresse mail suivante : qualiteVM@stallergenes.fr ou par courrier adressé à Stallergenes Direction des Opérations France, 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony.

L'Étroit Unlimited | 7885 - Février 2010

Annexe 1: planches iconographiques pour la reconnaissance de l'insecte piqueur (STALLERGENES®)

<u>ALLERGIE AU VENIN D'HYMENOPTERE</u>																																					
<p><u>PATIENT</u> Code patient :..... N° de dossier :..... <u>Profession :</u> <input type="checkbox"/> Apiculteur, ou famille d'apiculteur <input type="checkbox"/> Agriculteur <input type="checkbox"/> Autres <u>Age au début de la désensibilisation :</u>.....</p>	<p><u>Centre :</u> <input type="checkbox"/> Montpellier <input type="checkbox"/> Grenoble <u>Sexe :</u> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p>																																				
<p><u>REACTION INITIALE :</u></p> <p>Date :/...../..... Site de la piqûre :..... Nombre de piqûres :.....</p> <p>Insecte : <input type="checkbox"/> Non identifié <input type="checkbox"/> Identifié : <input type="checkbox"/> Abeille <input type="checkbox"/> Guêpe <input type="checkbox"/> Frelon <input type="checkbox"/> Bourdon</p> <p>Délai de la réaction (min) :</p> <p>Grade de la réaction (selon Muller) : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Traitement associé : <input type="checkbox"/> Béta bloquant <input type="checkbox"/> IEC <input type="checkbox"/> ARA2</p>																																					
<p><u>BILAN DIAGNOSTIQUE :</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><u>Tests cutanés :</u></th> <th style="text-align: center;">0,001</th> <th style="text-align: center;">0,01</th> <th style="text-align: center;">0,1</th> <th style="text-align: center;">1</th> <th style="text-align: center;">Négatif</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abeille</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Guêpe Vespula</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Guêpe Poliste</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><u>IgE spécifiques :</u></th> <th style="text-align: center;">Technique: CAP ou RAST</th> <th style="text-align: center;">Immulite</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abeille :kU/L</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vespula :kU/L</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Poliste :kU/L</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif	Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>IgE spécifiques :</u>	Technique: CAP ou RAST	Immulite	Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif																																
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																
<u>IgE spécifiques :</u>	Technique: CAP ou RAST	Immulite																																			
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			

DESENSIBILISATION :

Protocole de montée de dose :

- Semi rush
- Ultra rush

Tolérance de la montée de dose : Bonne Mauvaise

Grade de la réaction..... Dose de la réaction.....

Dose d'entretien : 100µ g 150µ g

BILAN A 1 AN :

<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>IgE spécifiques :</u>		<u>Technique :</u> CAP ou RAST	Immulite
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tolérance des rappels : Bonne Mauvaise

Nouvelle piqûre : Non Oui => Insecte identifié : Non Oui

Nombre de piqûres :

Grade de la réaction : 1 2 3 4
 locorégionale

Nouveau traitement : Non Oui => Bétabloquant IEC ARA2

BILAN A 2 ANS :

<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>IgE spécifiques :</u>		<u>Technique :</u> CAP ou RAST	Immulite
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tolérance des rappels : Bonne Mauvaise

Nouvelle piqûre : Non Oui => Insecte identifié : Non Oui

Nombre de piqûres :

Grade de la réaction : 1 2 3 4
 locorégionale

Nouveau traitement : Non Oui => Bétabloquant IEC ARA2

BILAN A 3 ANS :

<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>IgE spécifiques :</u>		<u>Technique :</u> CAP ou RAST	Immulite
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tolérance des rappels : Bonne Mauvaise

Nouvelle piqûre : Non Oui => Insecte identifié : Non Oui

Nombre de piqûres :

Grade de la réaction : 1 2 3 4
 locorégionale

Nouveau traitement : Non Oui => Bétabloquant IEC ARA2

BILAN A 4 ANS :

<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>IgE spécifiques :</u>		<u>Technique :</u> CAP ou RAST	Immulite
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tolérance des rappels : Bonne Mauvaise

Nouvelle piqûre : Non Oui => Insecte identifié : Non Oui

Nombre de piqûres :

Grade de la réaction : 1 2 3 4
 locorégionale

Nouveau traitement : Non Oui => Bétabloquant IEC ARA2

BILAN A 5 ANS :

<u>Tests cutanés :</u>	0,001	0,01	0,1	1	Négatif
Abeille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Vespula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guêpe Poliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>IgE spécifiques :</u>		<u>Technique :</u> CAP ou RAST	Immulite
Abeille :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vespula :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliste :kU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tolérance des rappels : Bonne Mauvaise

Nouvelle piqûre : Non Oui => Insecte identifié : Non Oui

Nombre de piqûres :

Grade de la réaction : 1 2 3 4
 locorégionale

Nouveau traitement : Non Oui => Bétabloquant IEC ARA2

Après 5 ans :

Arrêt de la désensibilisation : Oui Non

Si non, raison de la poursuite : Facteur d'exposition
 IgEs élevées
 Tests cutanés positifs

Arrêt de la désensibilisation à : 6 ans
 7 ans
 8 ans
 9 ans ou plus

Annexe 2 : Fiche de recueil de données de patient, utilisée dans les 2 centres.

STALLERGENES

ALYOSTAL VENIN
GUEPE VESPULA - GUEPE POLISTES
ABEILLE APIS MELLIFERA

110 microgrammes et 550 microgrammes
Poudre et solvant pour solution injectable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venin110,00 ou 550,00 microgrammes
 Albumine humaine
 Mannitol

Produit	Origine du venin	Principaux allergènes protéiques
ALYOSTAL VENIN de guêpe Vesputa 110 et 550 µg	Guêpe Vesputa mélange de plusieurs espèces	phospholipase A1, hyaluronidase, antigène 5, phosphatase acide, MCD (mast cell degranulating) peptide, kinase
ALYOSTAL VENIN de guêpe Polistes 110 et 550 µg	Guêpe Polistes mélange de plusieurs espèces	phospholipase A1, hyaluronidase, antigène 5
ALYOSTAL VENIN d'abeille Apis mellifera 110 et 550 µg	Abeille (Apis mellifera)	phosphatase acide, phospholipase A2, hyaluronidase, mellitine, apamine, MCD (mast cell degranulating) peptide

- Composition du solvant :
 Chlorure de sodium, phénol, eau pour préparations injectables

Un flacon contient 100 µg de venin par ml après reconstitution par 1,1 ml (110 µg) ou 5,5 ml (550 µg) de solvant.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ALYOSTAL VENIN de guêpe Vesputa
 Ce médicament est un extrait de venin de guêpe Vesputa.
 Il est préconisé pour réaliser une désensibilisation en cas de manifestations allergiques liées aux piqûres de guêpes Vesputa.

ALYOSTAL VENIN de guêpe Polistes
 Ce médicament est un extrait de venin de guêpe Polistes.
 Il est préconisé pour réaliser une désensibilisation en cas de manifestations allergiques liées aux piqûres de guêpes Polistes.

ALYOSTAL VENIN d'abeille Apis mellifera
 Ce médicament est un extrait de venin d'abeille Apis mellifera.
 Il est préconisé pour réaliser une désensibilisation en cas de manifestations allergiques liées aux piqûres d'abeille Apis mellifera.

CONTRE-INDICATIONS

Il existe de nombreuses contre-indications (définitives ou temporaires) à la désensibilisation ; signalez à votre médecin :
 - toute autre maladie dont vous souffrez
 - tout autre traitement en cours
 - une aggravation de votre maladie allergique

MISE EN GARDE

- La désensibilisation est toujours réalisée par un médecin, qui seul peut en pratiquer les injections.
 - Avant de commencer une désensibilisation, prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous désirez une grossesse.
 - Afin de ne pas remettre en question l'efficacité du traitement, veillez à respecter l'ordonnance de votre médecin, notamment l'intervalle de temps entre deux injections.

PRECAUTION D'EMPLOI

Ce médicament est une préparation injectable par voie sous-cutanée ; ne pas avaler.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.
NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

AUTRES EFFETS POSSIBLES DU MEDICAMENT

COMME TOUT PRODUIT ACTION, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

- Réactions locales au point d'injection (démangeaisons, rougeurs, épaississements et infiltration) qui disparaissent généralement en 48 h.
- Plus rarement, réactions générales avec fièvre, fatigue générale. **Il faut en avvertir votre médecin.**
- Exceptionnellement : démangeaisons généralisées, gonflement des lèvres, gêne respiratoire, oppression de la poitrine, sueurs profuses, chute de tension.

CES TROUBLES NECESSITENT UN TRAITEMENT D'URGENCE.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Se conformer à la prescription médicale.

Mode d'administration :

- Nettoyer la peau et le bouchon perforable du flacon à l'alcool à 70°.
- Prélever 1,1 ml (110 µg) ou 5,5 ml (550 µg) de solvant avec une seringue graduée au 1/100° avec une aiguille 15-5/10° et remettre en solution la poudre contenant le venin. L'excès de solvant doit être jeté.
- Agiter doucement par un mouvement de rotation pendant quelques minutes en évitant la formation de mousse.
- Ponctionner et mesurer avec précision la dose à injecter.
- Injecter par voie sous-cutanée à la face externe du bras ou dans la région deltoïdienne, en prenant soin de ne pas faire une injection intra-veineuse (procéder à cet effet à une légère aspiration préalable).
- Garder le patient en observation une demi-heure après chaque injection.

CONDITIONS DE DELIVRANCE

CE MEDICAMENT VOUS A PERSONNELLEMENT ETE PRESCRIT DANS UNE SITUATION PRECISE :

- **IL PEUT NE PAS ETRE ADAPTE A UN AUTRE CAS.**
- **NE PAS LE REUTILISER SANS AVIS MEDICAL.**
- **NE PAS LE CONSEILLER A UNE AUTRE PERSONNE.**

DUREE DE STABILITE

3 ans.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (+2 à +8°C). La solution à 100 µg/ml se conserve 6 mois au réfrigérateur (+2 à +8°C).

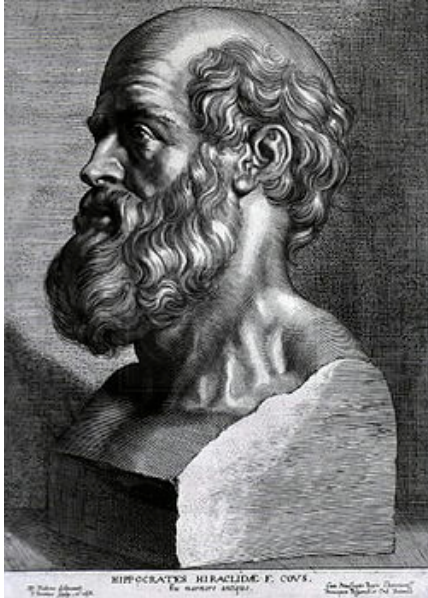
NE PAS UTILISER UN PRODUIT AU-DELA DE LA DATE DE PEREMPTION INDIQUEE SUR L'ETIQUETTE DU FLACON.

DATE DE REVISION DE LA NOTICE

Juin 2000.

STALLERGENES S.A.
 6, rue Alexis de Tocqueville
 92183 ANTONY CEDEX - France
 Tél. : 01 55 59 20 60
 Télécopie : 01 55 59 20 01

Annexe 3: Notice d'usage des venins ALYOSTAL



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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 le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR : Philippe LANG

TITRE : L'Immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère : étude comparative de 2 protocoles, à 100 et 150 µg

CONCLUSION

Actuellement, l'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère représente le seul traitement efficace de l'allergie à ce venin. Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le protocole de désensibilisation à utiliser, même si la plupart des services se servent de la dose de 100µg. L'unité d'allergologie du CHRU de Montpellier, dans laquelle a été réalisé ce travail, utilise la dose de 150µg pour la désensibilisation aux venins de guêpes et d'abeille.

Ainsi, notre étude a eu pour objectif de comparer les 2 doses de rappel de 100 et 150µg. Nos résultats ont permis de mettre en évidence une différence en terme d'efficacité lors de la désensibilisation au venin d'abeille. En effet, et même si la tolérance est légèrement moins bonne, le dosage de 150µg permet d'observer une diminution plus rapide du taux médian d'IgEs, quand les variations de positivité des tests cutanés restent semblables. Un argument fondamental pour l'utilisation de cette dose réside dans le fait que celle ci offrirait une meilleure protection en cas de repiquûre, avec des réactions systémiques moindres. Cette différence peut justifier le surcoût (environ 3000 euros) créé par cette technique, et ce, d'autant plus que la désensibilisation au venin d'abeille reste minoritaire en France par rapport à celle concernant le venin de guêpe vespula.

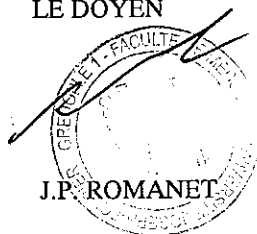
Notre étude a par ailleurs démontré la non supériorité de la dose de 150µg par rapport à 100µg en cas de désensibilisation au venin de guêpe vespula, tant sur le plan de la décroissance des IgEs, de l'amélioration des tests cutanés, que sur le plan de son efficacité clinique et de sa tolérance. Ces arguments concourent à encourager l'utilisation de la dose de 100µg dans cette indication.

Nos résultats, qui constituent une étude préliminaire, doivent être confirmés par une étude randomisée prospective multicentrique. En pratique, la dose de 150µg déjà utilisée au CHRU de Montpellier pour le venin d'abeille va être maintenue, et une réflexion est en cours sur une modification des pratiques pour le venin de guêpe vespula.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16 Octobre 2012

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR *LECCIA M. Th.*

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the thesis president mentioned in the text above.