



**HAL**  
open science

# Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères

Olivier Tsin

► **To cite this version:**

Olivier Tsin. Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03671681

**HAL Id: dumas-03671681**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03671681>**

Submitted on 18 May 2022

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

TSIN Olivier

Présentée et soutenue publiquement le 28/03/2022

Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par  
immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères

Directrice de thèse :

Madame MICHAUD Élodie, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame MUTI Daniela, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur FAUQUERT Jean-Luc, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur MERLIN Étienne, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

TSIN Olivier

Présentée et soutenue publiquement le 28/03/2022

Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par  
immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères

Directrice de thèse :

Madame MICHAUD Élodie, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame MUTI Daniela, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur FAUQUERT Jean-Luc, Docteur, Praticien Hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand

Monsieur MERLIN Étienne, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **FOGLI** Anne  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mmes GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle – MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques – RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLOORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'urgence
M.	BERGER Marc	Hématologue
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

***1<sup>ère</sup> CLASSE***

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie - Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

**2<sup>ème</sup> CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie - Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**1<sup>ère</sup> CLASSE**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### *2<sup>ème</sup> CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne      Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne      Médecine Générale  
M. CAMBON Benoît      Médecine Générale  
M. TANGUY Gilles      Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine      Bactériologie Virologie  
Mme BOUTELOUP Corinne      Nutrition  
Mme FOGLI Anne      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mle GOUAS Laetitia      Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1<sup>ère</sup> CLASSE*

M. MORVAN Daniel      Biophysique et Traitement de l'Image  
Mle GOUMY Carole      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. MARCEAU Geoffroy      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme MINET-QUINARD Régine      Biochimie Biologie Moléculaire  
M. ROBIN Frédéric      Bactériologie  
Mle VERONESE Lauren      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. DELMAS Julien      Bactériologie  
Mle MIRAND Andrey      Bactériologie Virologie  
M. OUCHCHANE Lemlih      Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
M. LIBERT Frédéric      Pharmacologie Médicale  
Mle COSTE Karen      Pédiatrie  
Mle AUMERAN Claire      Hygiène Hospitalière  
Mme CASSAGNES Lucie      Radiologie et Imagerie Médicale  
M. LEBRETON Aurélien      Hématologie  
M. BUISSON Anthony      Gastroentérologie  
M. BOUVIER Damien      Biochimie et Biologie Moléculaire

M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie – Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

***2ème CLASSE***

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE  
GENERALE**

***1ère CLASSE***

Mme VAILLANT-ROUSSEL	Médecine Générale
----------------------	-------------------

***2ème CLASSE***

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

***HORS CLASSE***

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

***CLASSE NORMALE***

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine

M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

## Remerciements

*Au président du jury,*

**Monsieur le Professeur Bertrand Evrard**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service d'Immunologie  
Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de votre confiance et de m'avoir permis d'améliorer mes connaissances en allergologie à travers votre enseignement.

*À ma directrice de thèse,*

**Madame le Docteur Élodie Michaud**  
Praticien Hospitalier  
Service de Pédiatrie

Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand

Chère Élodie, des premières gardes d'interne à la thèse, tu m'auras encadré tout au long de ma formation. Merci de m'avoir transmis cet intérêt pour l'allergologie pédiatrique et de m'avoir accompagné au cours de ce travail.

*Aux membres du jury,*

**Madame le Docteur Daniela Muti**  
Praticien Hospitalier  
Service de Pneumologie

Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, ainsi que pour votre enseignement et le partage de votre expérience dans le domaine de l'allergologie.

**Monsieur le Docteur Jean-Luc Fauquert**  
Praticien Hospitalier  
Service de Pédiatrie

Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury, ainsi que de l'aide que vous m'avez apporté dans l'élaboration de cette thèse.

**Monsieur le Professeur Étienne Merlin**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de Pédiatrie

Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand

Je te remercie pour ton implication dans l'encadrement apporté aux jeunes pédiatres clermontois, ainsi que pour la confiance que tu m'as témoignée au cours de ces années.

Trouve ici l'expression de mon profond respect.

*Sans oublier*

**Monsieur le Docteur Benjamin Bonnet**

Praticien Hospitalier

Service d'Immunologie

Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand

Merci pour ton enseignement et ton aide précieuse dans la réalisation et l'interprétation de ces résultats.

À l'intégralité des équipes de pédiatrie et de maternité auvergnates, qui m'ont tant appris. Veuillez trouver ici la marque de mon plus profond respect pour la dévotion dont vous faites preuves dans le soin apporté aux enfants de cette belle région.

À l'ensemble de mes co-internes et collègues de pédiatrie, merci pour ce chemin parcouru en votre compagnie.

Mention spéciale à Caroline, notre seconde maman, notre Mary Poppins de pédiatrie, merci pour ta gentillesse, ta patience et toute l'aide que tu nous apporte au fil des années.

À mon amie Manon, des pauses bibi aux courses d'avion en papier, merci pour tous ces moments à part dans le monde des tout-petits.

Aux pédiatres et internes des hôpitaux Jean Verdier et Delafontaine, pour m'avoir transmis votre passion de la pédiatrie au cours de mon externat.

À mes très chers co-externes, forçats de la BU, camarades et amis parisiens.

Au Professeur Thierry Baubet, merci pour votre patience, votre écoute et l'aide que vous m'avez apporté.

Aux équipes de dermatologie pédiatrique et d'hôpital de jour bordelaises, votre bienveillance au cours de ce semestre a su le rendre mémorable !

À Franck, Christine et Fanny, merci pour la gentillesse et la patience dont vous faites preuve dans la transmission de vos connaissances.

À mes chères co-internes, Aurore, Cécile, Pauline, Madeleine, sans oublier Dorine, merci pour ce super semestre à vos côtés, au plaisir de se retrouver sur le bassin !

À mon père, pour ton soutien durant toutes ces années, dans un univers qui ne t'était pas toujours facile d'accès.

À mon grand frère, Marlène et la petite Adélie, qui fera ses premiers pas sous le regard lointain mais attentif du tonton pédiatre !

À ma très chère Ninon, pour tout le soutiens et la force que tu m'apportes au quotidien. Merci de m'avoir supporté pendant ces années d'internat pas toujours faciles !

À mon ami Mehdi, just married, soit heureux mon frère ! À Albert et Jo', pour ces presque 20 ans d'amitié.

À Élisabeth et Bernard, mes pensées sont toujours avec vous.

Et enfin, à toutes les belles rencontres, franciliennes, auvergnates et aquitaines faites durant ces 12 années d'études !

*À la mémoire de ma chère maman. Qui m'a toujours soutenu quel que soit les épreuves.*

*Merci de m'avoir tant appris*

*Je te dois tout et continuerai à tout faire pour rester à la hauteur de l'amour et des belles valeurs que tu as su me transmettre.*

*À la mémoire de Claire. Bien que ton souvenir fasse parfois office de dur rappel à l'ordre, ta gentillesse douce et sincère, ton humanité et ton amour des petites choses de la vie continuent de m'inspirer au quotidien. Tu as été et resteras un modèle pour moi.*

# Table des matières

<b>Remerciements.....</b>	<b>9</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des tableaux et figures .....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Les envenimations aux hyménoptères .....</b>	<b>19</b>
1.1. Les venins d’hyménoptères .....	19
1.2. Epidémiologie .....	20
1.3. Manifestations cliniques et traitements .....	21
1.4. Explorations paracliniques .....	25
1.4.1. Tryptase sérique .....	25
1.4.2. Tests cutanés .....	26
1.4.3. IgE spécifiques .....	27
1.4.4. IgG4 spécifiques.....	28
1.4.5. Test d’activation des basophiles.....	29
<b>2. L’immunothérapie spécifique .....</b>	<b>33</b>
2.1. Qu’est-ce que l’immunothérapie spécifique ?.....	33
2.2. Indications de l’immunothérapie.....	34
2.3. Déroulement de l’immunothérapie.....	35
2.4. Résultats et devenir .....	37
<b>3. Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par immunothérapie spécifique aux venins d’hyménoptères .....</b>	<b>41</b>
3.1. Matériels et méthode .....	41
3.1.1. Objectifs de l’étude .....	41
3.1.1.1 <i>Objectif principal.....</i>	<i>41</i>
3.1.1.2 <i>Objectifs secondaires.....</i>	<i>41</i>
3.1.2. Population étudiée .....	42
3.1.3. Déroulement de l’étude .....	42
3.1.3.1 <i>Données anamnestiques .....</i>	<i>42</i>
3.1.3.2 <i>Analyses biologiques .....</i>	<i>43</i>
3.2. Résultats de l’étude .....	45
3.2.1. Population.....	45
3.2.2. Suivi .....	47
3.2.3. Données immunologiques .....	50



3.2.3.1	<i>IgE spécifiques</i> .....	50
3.2.3.2	<i>IgG4 spécifiques</i> .....	53
3.2.3.3	<i>Test d'activation des basophiles</i> .....	58
3.2.4.	Aspect psychologique .....	61
3.3.	Discussion .....	65
	<b>Conclusion</b> .....	<b>75</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>77</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>88</b>
	<b>Serment d'Hippocrate (Conseil National de l'Ordre des Médecins)</b> .....	<b>97</b>
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>98</b>

## **Liste des abréviations :**

ITS = Immunothérapie spécifique

IDR = Intra-dermo-réaction

cm = Centimètre

TAB = Test d'activation des basophiles

IgE = Immunoglobuline de type E

IgG = Immunoglobuline de type G

Lymphocytes Th (1, 2) : Lymphocytes T helper de type (1, 2)

FcεRI = récepteur de haute affinité aux IgE

CD = Cluster de Différenciation

AUC = Area Under the Curve (Aire sous la courbe)

ED 50 = Effective dose for 50 percent (dose efficace médiane)

EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique)

µg = Microgramme

mg = Milligramme

L = Litre

mL = Millilitre

kUA/L = Kilo Unité Arbitraire par litre

Api m (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10) = Apis mellifera n°(1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10)

Ves v (1, 2, 3, 5) = Vespula vulgaris n°(1, 2, 3, 5)

Pol d (1, 5) = Polistes dominulus n°(1, 5)

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

M (1, 2, 3, 4) = Réaction de grade (I, II, III, IV) selon la classification de Müller

## Liste des tableaux et figures

### Tableaux

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée .....	47
Tableau II : Suivi des patients à distance de la fin de leur immunothérapie.....	49
Tableau III : Cinétique des IgE spécifiques lors du suivi à long terme.....	53
Tableau IV : Cinétique des IgG4 spécifiques lors du suivi à long terme .....	57
Tableau V: Caractéristiques de patients ayant réalisé un TAB.....	58
Tableau VI : Résultats des tests d'activation des basophiles à long terme .....	59
Tableau VII : Résumé des études s'intéressant au devenir à long terme des enfants ayant bénéficié d'une ITS aux venins .....	67

### Figures

Figure 1: Distribution des patients traités par immunothérapie aux venins d'hyménoptères.....	45
Figure 2 : Évolution de la moyenne des IgE spécifiques (i1) lors de l'immunothérapie au venin d'abeille [kU/L].....	51
Figure 3 : Évolution de la moyenne des IgE spécifiques (i3) lors de l'immunothérapie au venin de guêpe vespula [kU/L].....	51
Figure 4 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin d'abeille (i1) au cours de l'ITS (%).....	55
Figure 5 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin d'abeille (i1) au cours de l'ITS (mg/L).....	55
Figure 6 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin de guêpe vespula (i3) au cours de l'ITS (%).....	56
Figure 7 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin de guêpe vespula (i3) au cours de l'ITS (mg/L).....	56
Figure 8 : Perception globale de l'allergie aux venins.....	61
Figure 9 : Perception de l'allergie aux venins en fonction du nombre de nouvelle piqûre.....	62
Figure 10 : Perception de l'utilité de l'immunothérapie.....	63
Figure 11 : Perception de l'utilité de l'immunothérapie en fonction du nombre de nouvelle piqûre.....	64
Figure 12 : Referiez-vous le traitement ?.....	65

## **Introduction**

Les envenimations dues aux hyménoptères (abeilles, guêpes, frelons) entraînent chaque année en France plusieurs milliers de recours aux soins d'urgences. Même si la majorité de ces piqûres touche des adultes, environ un tiers d'entre elle concerne des enfants.

Selon les études menées principalement en Europe, entre 57 % et 86 % des adultes auront été au moins une fois dans leur vie victimes d'une piqûre d'hyménoptère (1).

On estime qu'environ 0.3 à 7.5% de ces piqûres peuvent être responsables de réactions allergiques immédiates (2–5) avec en moyenne une quinzaine de décès par an en France (6).

Celles-ci sont moins fréquentes chez les sujets jeunes (0.15 à 0.8%) (7–10), mais demeurent la deuxième cause de choc anaphylactique après les allergies alimentaires et devant les médicaments (11–15).

Les réactions mortelles touchent quant à elles essentiellement les sujets âgés, porteurs de comorbidités plus lourdes (notamment cardio-vasculaires et respiratoires). Toutefois, la répétition des expositions entraînant un risque d'aggravation des réactions à chaque piqûre, celles-ci revêtent un caractère de gravité chez l'enfant, chez qui les mesures de prévention peuvent être difficilement applicables (11,16–18).

Le seul traitement préventif de ces réactions sévères consiste en une **immunothérapie spécifique**. Parmi les patients désensibilisés, on compte environ 20 à 25% d'enfants (11).

Chez l'enfant, l'indication d'une immunothérapie spécifique est posée sur plusieurs critères : réaction clinique systémique associée à la positivité des tests allergologiques (tests cutanés, IgE spécifiques...) ainsi que le risque d'exposition répétée (profession parentale, lieu de vie, orientation professionnelle...) (11,12,16,19–21).

L'immunothérapie aux venins d'hyménoptères est contraignante par sa durée (3 à 5 ans) et son mode de réalisation (injections sous cutanées toutes les 4 à 8 semaines).

Une protection satisfaisante est le plus souvent obtenue à l'issue des 5 ans de désensibilisation. Elle est évaluée au travers de la réponse clinique cutanée lors des injections et du dosage des marqueurs immunologiques (diminution des IgE spécifiques et augmentation des IgG4 spécifiques), bien que ces derniers puissent s'avérer imparfaits (11,13,22–25).

Il existe cependant peu de données concernant la durée et le degré d'efficacité de cette protection à distance de l'arrêt de la désensibilisation, à fortiori en population pédiatrique.

L'immunothérapie spécifique ayant déjà pu montrer ses failles dans le domaine de l'allergie alimentaire, lorsque le patient ne poursuivait pas régulièrement l'exposition allergénique (26,27), la question de la durée de protection accordée par l'immunothérapie au venin d'hyménoptère revêt alors un enjeu pour ces patients, pour qui l'exposition demeure accidentelle et imprévisible.

En population pédiatrique, même si l'efficacité de l'immunothérapie semble aujourd'hui admise (9,16,28–31), il s'avère toujours difficile d'assurer au patient la durée de la protection fournie par cette technique, relativement invasive pour un jeune enfant.

En dehors du suivi sérologique classique (IgE et IgG4), il existe un autre moyen d'évaluer le risque allergique du patient. Le test d'activation des basophiles (TAB) permet de reproduire *in vitro* la réaction de dégranulation cellulaire observée dans le cadre des hypersensibilités de type I IgE médiées. Son intérêt dans le suivi des patients désensibilisés au venin d'hyménoptère reste cependant à établir.

# **1. Les envenimations aux hyménoptères**

## **1.1. Les venins d'hyménoptères**

Appartenant à la classe des insectes, l'ordre des hyménoptères (*Hymenoptera*) en constitue un des groupes les plus diversifiés, avec plus de 120 000 espèces décrites, réparties sur tous les continents (32). Parmi ses représentants les plus communs, on peut citer les abeilles, les fourmis, les guêpes ou encore les frelons.

Certaines espèces hyménoptères sont dotées d'un système de défense (ou de prédation) constitué d'un aiguillon (ou dard) associé à une glande à venin.

Ces venins, dont la composition est susceptible de varier selon les espèces, possèdent des propriétés toxiques et immunologiques pouvant entraîner des réactions inflammatoires ou anaphylactiques mortelles chez l'être humain. Ce risque se potentialise d'autant plus du fait du caractère social de ces insectes, exposant alors à des piqûres multiples (32).

Parmi la base commune aux différents venins d'hyménoptères, on retrouve des **amines** (telles que l'histamine, les catécholamines ou la sérotonine), essentiellement responsables des réactions toxiques ; des **enzymes** (protéases, phospholipases, hyaluronidases...) pouvant être impliquées dans les réactions allergiques ; et des **protéines** ou peptides toxiques spécifiques, dont certains, comme la mellitine ou l'antigène 5, peuvent permettre l'identification de l'insecte piqueur (11,33–37) (**Annexe I**).

La quantité de venin injecté lors d'une piqûre sur un être humain peut varier selon l'insecte. Elle est estimée entre 50 et 140 µg lors d'une piqûre d'abeille (selon la durée d'attache du sac à venin), et entre 2 et 10 µg lors des piqûres de guêpe, celles-ci étant capables, à l'instar de leurs cousins les frelons, de piquer à plusieurs reprises (37–40).

## 1.2. Epidémiologie

Les accidents impliquant des piqûres d'hyménoptères (abeilles, guêpes *Vespula* ou *Poliste*, frelons, bourdons...) représentent chaque année en France plusieurs milliers de recours aux soins d'urgences (environ 1% des consultations pour accident de la vie courante).

La majorité de ces piqûres surviennent durant l'été, entre juin et septembre. Elles touchent majoritairement des adultes (60% des cas entre 17 et 64 ans), mais un tiers d'entre-elle concerne des enfants de moins de 16 ans (dont 14% des enfants de moins de 6 ans) (6).

Lorsque l'insecte est identifié, il s'agit d'une guêpe dans les deux tiers des cas, d'une abeille ou d'un frelon une fois sur six, les bourdons ne représentant quant-à-eux que 1% des piqûres (6). Cette répartition est toutefois susceptible de changer selon les milieux géographiques et professionnels étudiés.

Les différentes études européennes estiment entre 57% et 86% le nombre d'adultes ayant été piqués au moins une fois dans leur vie par un hyménoptère (1).

En France, ce nombre reste très variable selon les régions. On estime qu'environ 50% des français de moins de 20 ans ont déjà été piqué au moins une fois dans leur vie (41).

Même si ces accidents sont le plus souvent sans conséquence, il arrive qu'ils puissent entraîner des hospitalisations. Ces dernières concernent environ 6% des accidents impliquant des abeilles, 7% pour les guêpes, et jusqu'à 15% pour les frelons (6).

La prévalence des réactions systémiques dans la population générale varie selon les études entre 0.3% et 7.5%, et peut atteindre 0.3 à 3.4% chez l'enfant (13,21,23,33).

Elle est cependant susceptible de varier selon les terrains et milieux étudiés, pouvant atteindre les 14 à 43% chez les apiculteurs et leurs familles (le nombre de piqûres itératives et les piqûres multiples majorant le risque de réaction anaphylactique) (5,21,42,43). En France, la région **Auvergne-Rhône-Alpes** détient la place de 1<sup>ère</sup> région apicole, avec plus de 240 000 ruches et près de 13 000 apiculteurs déclarés (**Annexe II**) (44).

On peut remarquer dans le suivi de ces populations, une relation inversement proportionnelle entre le nombre de piqûres par année et la prévalence des réactions systémiques. Cette relation explique la forte prévalence des réactions systémiques observées dans les familles d'apiculteurs ou les apiculteurs amateurs, recevant un nombre de piqûres supérieur à la population générale mais inférieur à un apiculteur professionnel, pour lequel le risque de réaction allergique est quasi inexistant au-delà de 200 piqûres par an (21,39,42,45).

C'est en s'inspirant de cette donnée, suggérant une désensibilisation spontanée induite par les piqûres répétées, qu'ont vu le jour les premiers protocoles de désensibilisation.

Bien qu'une minorité de ces réactions demeure mortelle, l'incidence de la mortalité par anaphylaxie aux venins d'hyménoptère varie de 0.03 à 0.48 par million d'habitant (2,7,46) (soit entre 10 et 20 par an en France, 50 à 100 par an aux Etats-Unis ), même si ce chiffre est probablement sous-estimé, en l'absence de diagnostic étiologique de certaines morts subites. Environ 40% à 85% des sujets décédés suite à une piqûre d'hyménoptère n'auraient pas d'histoire clinique antérieure de réaction systémique (46). Ces décès concernent essentiellement la population adulte de plus de 45 ans (3–6), plus souvent porteuse de comorbidités (notamment cardio-vasculaire), même s'il existe quelques cas rapportés de réactions anaphylactiques fatales chez des enfants de moins de 15 ans.

### 1.3. Manifestations cliniques et traitements

Les réactions aux piqûres d'hyménoptères sont donc dans la plupart des cas bénignes. Elles s'accompagnent presque toujours d'une réaction toxique locale érythémateuse, d'une taille variant entre 2 et 10cm, douloureuse, peu ou pas indurée, au point d'inoculation du venin (36,47). Celles-ci régressent spontanément sans laisser de séquelles, en quelques minutes à 24 heures.



Cette réaction toxique est due à l'inoculation dans le tissu sous-cutané, de venin riche en histamine, peptides vaso-actifs, enzymes (protéases, phospholipases, hyaluronidase...) et toxines. En cas de piqûres multiples simultanées ou en cas d'injection intravasculaire, les manifestations toxiques peuvent revêtir un caractère anaphylactoïde, avec une symptomatologie systémique (digestive, neurologique, cardio-vasculaire...). Cependant, ces réactions ne se traduisent pas sur le plan immunologique. (33)

La réaction allergique locale se distingue par l'importance de l'érythème, souvent accompagné d'induration (>10 cm) et d'un œdème d'installation rapide, persistant plus de 24 heures. Elle apparaît généralement en quelques minutes (<30 min), mais peut parfois être retardée de quelques heures, pouvant aller jusqu'à 48 heures. Elle disparaît habituellement en moins de 7 jours. (33,47,48)

Ces réactions systémiques surviennent à distance du point de piqûre, dans un délai court (moins de 30 minutes). Il s'agit dans la majorité des cas d'une hypersensibilité immédiate de type I IgE médiée, entraînant une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, et ainsi la libération de médiateurs de l'inflammation (histamine, protéases, protéoglycanes, héparine, sérotonine, hydrolases...). (34,39,41,48)

Ces réactions impliquent en théorie une sensibilisation préalable. Cependant, près de 50% des enfants allergiques ne présenteraient aucune notion d'exposition antérieure à un venin (11).

Elles sont classées en 4 grades de gravités croissantes, selon la classification de Müller (**Annexe III**) (17,36,49). Cette classification reprend les principales réactions rencontrées dans l'anaphylaxie.

En pratique, celle-ci peut s'avérer difficilement applicable chez l'enfant, du fait de l'intervention de paramètres subjectifs tels que des sensations « d'anxiété » ou de « malaise », et la description parfois imprécise des symptômes par les parents (11).

Même si ces réactions demeurent rares, leur récurrence est d'autant plus fréquente que la réaction initiale a été sévère (9,17,50–52).

D'autres facteurs pouvant favoriser la récurrence de réaction systémique ont été décrits :

- **L'âge** : la population pédiatrique a tendance à présenter des réactions moins sévères que la population adulte (40% de réaction allergique systémique après une première réaction contre 70% chez l'adulte) (9,20,21,30,40,53) ;
- **L'insecte responsable** : le venin d'abeille présente un risque beaucoup plus important de réaction générale que le venin de guêpe ou de frelon (3,5,41,54) ;
- **L'intervalle entre deux piqûres**, le degré de sensibilisation favorisant la récurrence des réactions allergiques étant maximal sur des intervalles courts (55), même si celui-ci peut persister plusieurs années (56).

Il est à noter qu'il n'a pas été retrouvé de relation entre des antécédents d'atopie et le risque de présenter une réaction allergique au venin d'hyménoptère (19,57).

Dans un registre plus anecdotique en terme de fréquence, il existe des cas de maladie sérique provoqués par des piqûres d'hyménoptères. Il s'agit d'une réaction retardée (>7 jours) d'hypersensibilité de type III, non IgE médiée, entraînée notamment par la formation de dépôts de complexes immuns. Cliniquement, elle se traduit par de la fièvre, des douleurs articulaires et abdominales, ainsi que des adénopathies, voire des éruptions cutanées ou des syndromes néphrotiques. La prise en charge de ces manifestations diffère radicalement des phénomènes d'hypersensibilité de type I (17,36,47,48).

Le traitement immédiat des réactions locales aux piqûres d'hyménoptères est souvent simple et symptomatique. Il consiste initialement en l'ablation du dard et du sac à venin s'il

s'agit d'une abeille, suivi d'une désinfection locale. L'application locale d'anti-histaminiques ou de dermocorticoïdes, associée à la prise d'antalgiques, suffisent le plus souvent à contrôler le prurit et les douleurs induits par la piqûre. En cas de persistance ou de gêne plus importante une corticothérapie per os de courte durée peut être envisagée (17,47).

Dans le cadre de la réaction allergique aux venins d'hyménoptères, le traitement dépendra de la sévérité de la réaction. En cas de réaction de stade I ou II, un traitement par anti-histaminique et corticoïdes per os peut s'avérer suffisant. Lors d'une réaction de stade III ou IV, le traitement de première intention repose sur l'injection intra-musculaire d'adrénaline.

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes après une première injection, celle-ci peut être répétée au bout de 10 à 20 minutes (17,58). Si la réaction s'accompagne d'un bronchospasme, l'utilisation d'un bêta-2-mimétiques doit être associée. La survenue d'une réaction systémique sévère et/ou la nécessité d'un recours à l'adrénaline, doit conduire à une évaluation dans un centre médical d'urgence.

Chez l'enfant, les réactions sévères (de grade III ou IV) sont moins fréquentes que chez l'adulte (15-20% contre 25-80%). Il en va de même pour la mortalité, du fait notamment de comorbidités moindres. Cependant, de par une application plus difficile des mesures de sécurité et de prudence (**Annexe IV**), ainsi qu'une exposition plus importante, les enfants sont plus souvent à risque de nouvelles piqûres, les exposant à des réactions plus sévères (16,17,19,30).

Tout patient présentant un antécédent de réaction allergique lors d'une piqûre d'hyménoptère doit bénéficier d'une consultation avec un allergologue spécialisé. Outre la prescription et l'éducation à l'utilisation des médicaments d'urgence (devant comporter un stylo

auto-injectable d'adrénaline), un bilan allergologique devra être effectué, et une immunothérapie spécifique pourra être envisagée.

En effet, l'immunothérapie spécifique reste aujourd'hui le seul traitement préventif des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères (20,21,48,49).

## 1.4. Explorations paracliniques

### 1.4.1. Tryptase sérique

La tryptase est une protéase présente dans les granules mastocytaires. Lors d'une réaction allergique, les mastocytes libèrent massivement de l'histamine et de la tryptase, dont le dosage élevé est le témoin physiopathologique d'une dégranulation mastocytaire. La tryptasémie est le marqueur le plus spécifique de la dégranulation mastocytaire, et signe la nature IgE dépendante de la réaction (48,59). Lors d'une réaction anaphylactique, cette élévation est rapide, avec un pic situé entre 30 minutes et 2 heures après l'exposition à l'allergène. Il revient à son taux de base dans les 6 à 12 heures suivantes. Son degré d'élévation est en corrélation avec le degré de sévérité clinique (notamment la baisse de la pression artérielle).

Le dosage de la tryptase sérique est recommandé devant toute suspicion de réaction allergique systémique suite à une piqûre d'hyménoptère, avec un contrôle du taux de base par la suite. Il s'agit d'un critère diagnostique important lors du bilan étiologique. Un taux basal élevé de tryptase sérique, comme retrouvé lors des mastocytoses systémiques, constitue un facteur de risque de réaction anaphylactique sévère et influence l'indication et la durée de l'immunothérapie (52,60,61).

### 1.4.2. Tests cutanés

Avec l'histoire clinique, les tests cutanés constituent l'élément essentiels du diagnostic d'allergie aux venins d'hyménoptères. Ils permettent dans un premier temps de déterminer la nature allergique de la réaction, de par leur spécificité pour les mécanismes IgE dépendants. Ils vont également tenir un rôle important dans l'identification de l'insecte piqueur, celui-ci n'étant pas toujours identifié par le patient, à fortiori chez les enfants (près de 50% des cas) (11).

Le choix des venins testés est orienté par l'anamnèse, en prenant en compte la description du patient, la zone géographique, la période de l'année et le contexte de la piqûre. En cas de doute sur l'identification de l'insecte, il conviendra de tester le patient avec l'ensemble des extraits antigéniques disponibles (en France : *Apis mellifera* ; *Guêpe Vesputa* et *Polistes*).

Les tests cutanés doivent être effectués dans un délai de 4 à 8 semaines après l'incident afin d'éviter les faux négatifs. En cas de premier résultat négatif et d'histoire clinique en faveur d'une réaction allergique, les tests doivent être répétés 4 à 8 semaines plus tard (11,13,39,48,62,63).

Ces tests sont réalisés par injection intradermique (IDR) de solution antigénique de venin dilué à des concentrations croissantes pouvant aller de 0.0001µg/mL à 1µg/mL. Le caractère incrémentiel de ces tests permet une estimation du seuil minimal de réaction et peut être mis en relation avec le degré de sensibilisation du patient. Bien que dépendants des conditions de réalisation, ces tests possèdent une sensibilité proche de 90% (39,63,64). Les prick-tests ne sont pas utilisés en pratique courante du fait d'un manque de sensibilité comparés aux IDR, même si certaines équipes ont pu améliorer celle-ci en modifiant les concentrations habituellement étudiées (65).

### 1.4.3. IgE spécifiques

Les immunoglobulines E (IgE) spécifiques sont synthétisées au niveau des plasmocytes après une première rencontre avec un allergène. Leur présence traduit une sensibilisation à un allergène spécifique, sans nécessairement impliquer une réaction allergique.

La sensibilisation aux venins d'hyménoptères, définie par des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positives, est estimée dans la population générale adulte entre 9.3 et 28.7% et jusqu'à 50% en population pédiatrique (13,41,66,67). De ce fait, leur dosage doit être réservé aux patients ayant présenté des réactions cliniques significatives afin d'éviter de conclure à tort à une allergie.

Les IgE spécifiques, n'ont pas de valeur interprétative individuelle dans la prise en charge diagnostique de l'allergie aux venins. Elles sont réalisées pour corroborer les tests cutanés et confirmer le mécanisme IgE dépendant de la réaction, ainsi que la nature de l'insecte piqueur.

Elles permettent l'obtention de valeurs quantitatives objectives reproductibles, utiles pour le suivi individuel en cours de désensibilisation, durant laquelle leur diminution peut être constaté (23,29). Bien que le taux d'IgE puisse témoigner d'un risque de réaction, il n'est cependant pas corrélé à la sévérité clinique potentielle de celle-ci (34,39,48,68,69).

Le dosage des IgE spécifiques du venin possède une bonne sensibilité, estimée à 94% pour le venin d'abeille, et de 83 à 91% pour la guêpe *Vespula* (2,34,70).

Les IgE spécifiques réalisées en pratique courante sont disponibles pour l'abeille (i1), le bourdon *Bombus* (i205), les guêpes *Vespula spp* (i3), *Polistes spp* (i4) et *Polistes dominulus* (i77), ainsi que pour les frelons européens *Vespa crabro* (i75), les frelons à tête blanche *Dolichovespula maculata* (i2) et à tête jaune *Dolichovespula arenaria* (i5) (34).

Avec le développement de la biologie moléculaire, des IgE spécifiques dirigées contre des allergènes recombinants (**Annexe V**) sont disponibles en pratique courante et peuvent permettre d'affiner le diagnostic des allergies aux venins en cas de double sensibilisation, ou d'identifier certains profils de sensibilisation (34,36). Par exemple, dans le cadre de l'allergie au venin d'abeille, une sensibilisation à Api m3 ou Api m10 semble lié à des manifestations cliniques plus sévères, alors qu'une sensibilisation à Api m4 est associée à des effets indésirables plus fréquents au cours des immunothérapies spécifiques (2,34,71).

Il peut exister des doubles positivités dues le plus souvent à des réactions croisées dans une famille (type frelons et guêpes). Les doubles réactions entre familles sont moins probables mais non exclues. Ces ambiguïtés ne peuvent être complètement résolues avec les tests de routine (recombinants et TAB) et peuvent nécessiter le recours à des tests d'inhibition croisée, non utilisés en pratique courante (36,48,62,72–74).

#### 1.4.4. IgG4 spécifiques

Les IgG4 sont la sous classe d'IgG la moins abondante dans le sérum humain. Elles représentent moins de 5% de celles-ci. Bien étudiée dans le cadre de l'allergie alimentaire, l'augmentation des IgG4 suite à l'exposition chronique à un allergène représente un état de tolérance immunitaire (75).

Les lymphocytes T régulateurs sont impliqués dans le maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes exogènes mais également de tolérance du soi. Usuellement, les cellules dendritiques reconnaissent les antigènes au niveau des muqueuses, et mâturent en cellules dites « tolérogènes », entraînant ainsi la formation de lymphocytes T régulateurs, exprimant alors des IgG4, marqueurs de tolérance vis-à-vis d'un antigène donné.

Au cours des phénomènes allergiques, il existe un défaut de reconnaissance des allergènes par les cellules dendritiques, évoluant alors vers des cellules pro-inflammatoires, entraînant un déséquilibre de la réponse lymphocytaire vers des lymphocytes Th2 et la production d'IgE. (19) Leur élévation au cours des immunothérapies est alors le témoin d'une stimulation des lymphocytes T régulateurs avec une inversion de la balance Th1/Th2 en faveur des lymphocytes Th1 et des lymphocytes T régulateurs, avec une diminution des IgE spécifiques (75).

En dehors des réactions allergiques, il apparaît que le taux d'IgG4 augmente proportionnellement au nombre de piqûres itératives (69). Cette augmentation se retrouve également de façon plus prononcée au cours des immunothérapies, lors desquelles il a été retrouvé une bonne corrélation entre l'élévation des IgG4 et la diminution de la réponse clinique des patients (29,76).

Cependant, cette corrélation a tendance à s'estomper à distance de l'immunothérapie, où l'on retrouve une baisse progressive du taux d'IgG4 en l'absence de stimulation antigénique régulière, sans que celle-ci ne soit synonyme de résurgence d'un risque de réaction allergique en cas de nouvelle exposition (69,75).

#### 1.4.5. Test d'activation des basophiles

Développé à partir de la fin des années 1990, après la découverte de l'anticorps monoclonal CD63 (ciblant le récepteur du même nom exprimé au niveau membranaire des granulations des polynucléaires basophiles) et le perfectionnement de la cytométrie de flux, le test d'activation des basophiles est une analyse cherchant à reproduire *in vitro* la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE par la mise en contact de polynucléaires basophiles d'un patient avec l'allergène étudié (77,78). (**Annexe VI**) (79)



Les polynucléaires basophiles sont d'abord pré-activés par incubation avec de l'interleukine 3, permettant une augmentation de l'expression membranaire du récepteur CD63, initialement présent à la surface des granulations basophiles.

La préparation est alors divisée en plusieurs échantillons comprenant :

- Un témoin négatif (solution tampon)
- Un témoin positif (correspondant à un anticorps anti-IgE, permettant la détection des basophiles via l'expression de leur récepteur de haute affinité FC $\epsilon$ RI, ou directement un anticorps anti-FC $\epsilon$ RI)
- Plusieurs préparations allergéniques, pures et à différentes dilutions (variables selon les allergènes étudiés). L'objectif étant d'entraîner une activation des basophiles par reconnaissance de l'allergène ciblé et d'en évaluer le taux de dégranulation par mesure de leur expression du CD63.

Ces différentes préparations sont alors mises en contact avec des anticorps anti-CD63, couplés à des fluorochromes. D'autres marqueurs peuvent être utilisés en association à ceux ciblant le CD63, comme le CD203c ou le CD107a, reflétant l'activation des basophiles (77).

Une fois marquées, les différentes préparations obtenues vont être analysées par cytométrie de flux. Cette technique permet l'identification des caractéristiques individuelles de cellules à partir d'une suspension biologique. Les cellules ainsi marquées sont mesurées en défilant dans un conduit de diamètre décroissant permettant de les orienter à très grande vitesse au travers d'un faisceau laser focalisé. Les signaux lumineux sont ensuite convertis en signaux électroniques, numérisés et analysés informatiquement.

Les résultats obtenus sont alors exprimés en fonction du marqueur analysé, par des pourcentages de cellules basophiles activées dans les différentes préparations.

Ainsi, le CDmax correspondra au pourcentage maximal d'activation retrouvé, quelle que soit la dilution utilisée et renverra donc à la réactivité des basophiles.

Le  $CD_{sens}$ , correspondant à l'inverse de la concentration minimale d'allergène nécessaire pour faire dégranuler 50% des basophiles ( $CD_{max}/2$ ), multiplié par 100. Celui-ci permettra alors une estimation de la sensibilité des basophiles, en effet, plus la concentration d'allergène est faible, plus la sensibilité des basophiles à celui-ci est sévère car cela signifie qu'une très faible dose provoque une activation massive des polynucléaires basophiles.

Bien que de nombreuses études aient permis d'évaluer la sensibilité et la spécificité des TAB dans le domaine de l'allergie alimentaire, médicamenteuse ou aux hyménoptères, leur utilisation en pratique courante reste aujourd'hui limitée. (77,79–81)

En effet, plusieurs éléments rendent sa réalisation et son interprétation délicate. Le matériel utilisé rend son usage réservé à des laboratoires pouvant se doter d'appareils de cytométrie de flux, mais aussi de préparations antigéniques standardisées et fiables. La technique d'interprétation est alors dépendante de biologistes et immunologistes expérimentés. Le temps d'acheminement nécessaire relativement court (délai d'analyse de 4 heures maximum), réserve également son usage aux centres de références ou de recherche en immunologie.

De plus, les réactifs et techniques utilisés ne sont pas encore standardisés dans les différents centres utilisant le TAB. Les techniques de préparation, de pré-activation, les marqueurs ou les fluorochromes utilisés peuvent varier, de même que les préparations antigéniques et leurs dilutions. Toutes ces différences peuvent ainsi influencer les résultats finaux de cette technique en fonction du centre qui la réalise.

Dans le cadre de l'allergie aux venins d'hyménoptères, différentes études ont retrouvé des résultats encourageants, notamment pour répondre à certaines problématiques telles que le diagnostic d'allergie au venin (81,82), l'identification de l'insecte piqueur (83,84), la recherche d'une réaction croisée, l'anticipation de réactions cliniques défavorables lors de la mise en route

d'une désensibilisation (85), l'estimation de la durée de celle-ci ou encore l'évaluation de son efficacité protectrice sur le long terme (86).

Les différentes études réalisées sur l'utilisation du TAB dans la prise en charge de l'allergie aux venins d'hyménoptères retrouvent une sensibilité entre 83.8 et 100%, et une spécificité comprise entre 80 et 100% (82,84,87-92).

Le TAB n'a été que peu étudié dans le cadre du suivi de l'immunothérapie chez l'enfant. A notre connaissance, seule deux études ont été menées sur ce sujet.

La première, menée par Ott et al. en 2011 (83), portant sur 15 enfants, évaluait le TAB dans le cadre du diagnostic de l'allergie au venin, et son intérêt dans la décision d'entamer une immunothérapie. Lors de cette étude, la sensibilité du TAB a été évaluée à 67% pour le venin d'abeille et 75% pour le venin de guêpe, soit des résultats inférieurs à ce qui avait été retrouvé chez l'adulte lors de précédentes études. Il est toutefois à noter que le TAB n'a été réalisé que pour une seule concentration de venin à 0.05µg/mL.

Une seconde étude, publiée fin 2011 par Zitnik et al. (93), portant sur 31 enfants, évaluait le TAB (2 concentrations de 0.1µg/mL et 1µg/mL) dans le cadre du diagnostic de l'allergie au venin d'abeille, ainsi que son évolution au cours de l'immunothérapie et jusqu'à 4 ans après sa fin. La sensibilité initiale était de 100%, pour une spécificité de 74%. Il a été constaté une franche diminution du taux de positivité des TAB au venin d'abeille au cours de l'immunothérapie, ainsi qu'à son décours. De plus, il a été relevé une corrélation entre la persistance de la positivité du TAB au cours de l'immunothérapie et les réactions cliniques défavorables lors des injections de rappel. Au cours de cette étude, l'utilisation du TAB a également permis d'identifier l'insecte piqueur dans 50% des cas de double sensibilisation aux tests cutanés et IgE spécifiques.

## **2. L'immunothérapie spécifique**

### **2.1. Qu'est-ce que l'immunothérapie spécifique ?**

Le principe de l'immunothérapie spécifique est d'induire une tolérance clinique et immunologique contre un allergène déterminé. Il s'agit de la seule thérapie à visée étiologique permettant la rémission d'une allergie. Elle consiste en l'administration répétée d'un allergène en quantité progressivement croissante. Son mécanisme va passer par une stimulation des lymphocytes T régulateurs permettant un rééquilibrage de la balance Th1/Th2. Il en découle une diminution de la synthèse d'IgE spécifiques en faveur de la synthèse d'IgG, et notamment d'IgG4 spécifiques. Ce phénomène immunologique se traduit sur le plan clinique par une tolérance de l'organisme vis-à-vis de l'allergène. (19,94)

L'objectif de l'immunothérapie est donc de diminuer le risque de récurrence de réaction systémique et/ou d'en atténuer la sévérité, améliorant ainsi le pronostic du patient et/ou sa qualité de vie.

Développée au début du XXème siècle, l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères a d'abord été réalisée à partir d'extrait de corps totaux d'insectes. Ce n'est qu'au début des années 1980 que sont apparus les premiers extraits de venin.

Au fil des années, la désensibilisation par injections sous-cutanées a simplifiée avec l'apparition des protocoles dit de « rush », puis « d'ultra-rush », facilitant ainsi sa mise en place (95–97).

En raison de son coût non négligeable, de sa durée (3 à 5 ans), de son côté invasif (notamment chez le jeune enfant) et du risque de réaction systémique lors des injections (12 à 45% selon les études (54,98–101)), son indication repose sur des critères bien précis. De plus, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté dans la littérature, il existe un risque théorique d'induction d'une sensibilisation au venin chez un individu non allergique (68,102).

## 2.2. Indications de l'immunothérapie

Les critères devant conduire à proposer une immunothérapie chez l'enfant sont substantiellement les mêmes que chez l'adulte et prennent en compte trois données essentielles :

### ➤ **La sévérité de la réaction initiale.**

Le risque de récurrence de réaction systémique étant d'autant plus important que la réaction a été sévère (9,11,50–52,56). Chez l'enfant, on estime entre 15 et 20% la proportion de réactions systémiques initiales sévères (grades III et IV) contre 25 à 80% chez l'adulte (11). Le risque de récurrence d'une réaction systémique sévère peut atteindre 50% après une nouvelle piqûre (41,53). Chez l'enfant, il a été observé une tendance plus faible à la récurrence de ces réactions sévères (30,53). En effet, le risque de récurrence (identique ou plus sévère) d'une réaction initiale systémique sévère (grade III ou IV) a été évalué entre 9.2 et 58% en population pédiatrique (9,16,50,51,53). Cependant, il n'existe pas de donnée permettant de discriminer les patients qui présenteront une récurrence plus légère ou plus grave. Selon les dernières recommandations EAACI (12), l'immunothérapie sera indiquée en cas de réaction systémique excédant l'urticaire généralisée et discutée en fonction des facteurs de risque associés en cas de réactions exclusivement cutanées.

Les réactions retardées, anaphylactoïdes et d'hypersensibilité de type III (maladie sérique) ne relèvent quant à elles pas d'une désensibilisation.

### ➤ **Le résultat du bilan allergologique.**

Celui-ci devant permettre d'établir la nature allergique de la réaction initiale, d'identifier l'insecte piqueur, d'objectiver une sensibilisation à celui-ci et d'en déterminer l'intensité (via le degré de positivité des tests cutanés).

### ➤ **Les facteurs de risques associés.**

Ceux-ci comprennent : le degré d'exposition (milieu rural, zone d'apiculture, activité professionnelle personnelle ou familiale...), l'altération de la qualité de vie, l'insecte piqueur

(le venin d'abeille étant plus à risque de réaction que le venin de guêpe), les comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires, une mastocytose systémique (ou autre pathologie majorant le taux de tryptase basale).

L'âge est également un paramètre important. En dépit de l'évolution naturelle favorable de l'allergie aux venins chez l'enfant (9,30,41), les difficultés d'application des mesures de prévention doivent être prises en compte. En effet, il a été montré qu'entre 25 et 50% des enfants allergiques avaient été repiqués dans l'enfance (9,16,28,31,50), se trouvant ainsi exposés à un nouveau risque de réaction systémique.

### 2.3. Déroulement de l'immunothérapie

Cette immunothérapie consiste en des injections sous-cutanées régulières d'extraits de venin. En raison d'un risque non négligeable de réaction systémique au cours des premières administrations, celles-ci sont réalisées en services d'hospitalisation de jour permettant une surveillance clinique minimale de 3 heures.

Il est généralement recommandé de prescrire un anti-histaminique per os 24 à 48h avant son initiation et de le poursuivre durant deux à trois jours. Certaines études ont même suggéré que ce traitement améliorerait l'efficacité de l'immunothérapie (103). Dans certains contextes à risque élevé, une prémédication par Omalizumab peut s'avérer nécessaire (104,105).

Certains paramètres favoriseraient le risque de réaction lors des injections (106), voire l'échec de l'immunothérapie : l'âge adulte (11), l'allergie au venin d'abeille (et particulièrement la sensibilisation à Api m10) et réaction initiale sévère.

La survenue de réactions importantes lors des injections de rappel a été associée à un plus grand risque de récurrence de réactions systémiques à distance de la fin du traitement (22,24,41). En pédiatrie, ce risque a été évalué entre 5 et 6% en cas de bonne tolérance des injections contre 35 à 40% dans le cas contraire (11,24).

Le protocole dit « d'ultra-rush » consiste en l'injection d'une dose cumulée de 100µg répartie en 6 injections sur 3h30 le premier jour. S'en suit une seconde phase 15 jours plus tard avec 2 injections de 50µg. Enfin, une injection unique de 100µg à J45, suivie d'un rappel toutes les 4 semaines à la même dose. Ceux-ci sont réalisables en ambulatoire en fonction de la tolérance des précédentes. Ces rappels mensuels sont poursuivis durant les deux premières années, puis progressivement espacés selon la tolérance jusqu'à un intervalle maximal de 8 semaines (95,96,106).

Cette dose d'entretien de 100µg d'extrait antigénique correspond, en terme de quantité de venin, à 1 à 2 piqûres d'abeille et à 5 à 50 piqûres de guêpe ou de frelon.

La durée minimale de la désensibilisation est de 3 ans, avec une poursuite optimale jusqu'à 5 ans (24). La durée totale est évaluée au cours du suivi, en prenant en compte la gravité du tableau initial, les facteurs de risque de récurrence, les facteurs de gravité clinique et anamnestic, la tolérance de la désensibilisation, son efficacité en cas de nouvelle piqûre, ainsi que l'évolution des examens paracliniques (tests cutanés, IgE spécifiques et IgG4 spécifiques). Dans la majorité des études, la protection obtenue au bout de 5 ans d'immunothérapie était supérieure à celle obtenue au bout de 3 ans (20,21,24,107).

Il a été suggéré, chez les patients à risque présentant des réactions anaphylactiques sévères récidivantes à l'arrêt du traitement, de poursuivre l'immunothérapie sur des périodes plus prolongées, voire à vie. Au-delà de 5 ans d'immunothérapie, des injections de rappels tous les 3 à 4 mois semblent efficaces et sûres (29,98,108).

Chez l'enfant, l'évolution naturelle, la bonne tolérance clinique et l'efficacité relativement supérieure de l'immunothérapie réduisent fortement les indications à cette extension de durée de traitement (9,30).

D'autres auteurs ont également proposé une majoration des doses à 200µg chez les patients présentant des facteurs de risque de récurrence de réaction sévère (20,23).

Même s'il n'existe pas de consensus, il apparaît essentiel de ne pas perdre de vue ces patients traités par immunothérapie, et ce d'autant plus que l'on s'éloigne de la fin de celle-ci.

## 2.4. Résultats et devenir

L'appréciation de l'efficacité de la désensibilisation se base sur plusieurs paramètres :

- **La bonne tolérance des injections d'entretien** (définie par l'absence de réaction générale). Le risque de récurrence se situe le cas échéant autour de 5% en cas de nouvelle piqûre à l'arrêt de la désensibilisation. Dans le cas contraire, il pourrait atteindre jusqu'à 40% (41) ;
- **L'absence de réaction en cas de nouvelle piqûre** pendant et après la désensibilisation (11) ;
- **La négativation des tests cutanés**. Bien que rarement complète, la baisse de réactivité lors des tests cutanés est un très bon indicateur de désensibilisation. En cas de négativation complète, on observe un taux de récurrence pratiquement nul (11). Celle-ci s'obtient chez 20 à 45% des enfants contre 20% en moyenne chez les adultes (11,22,109,110). En pratique, ces tests ne sont pas toujours réalisés lors du suivi, leurs résultats étant souvent assimilés aux réactions locales lors des injections.
- **La diminution du taux d'IgE spécifiques avec augmentation en parallèle du taux d'IgG4 spécifiques**, souvent plus marquée chez les enfants (11,69,76).

A contrario, certains facteurs de risque ont pu être identifiés comme prédictifs d'une moins bonne efficacité de l'immunothérapie (11,20,31,108,110) :

- **L'âge** : La plupart des études confère à l'immunothérapie spécifique une efficacité allant de 5 à 10 ans chez l'adulte (3-28% de récurrence 1 à 20 ans après l'arrêt) (24,25,53,107,108,110–112), celle-ci étant évaluée principalement par l'absence de réaction lors d'une nouvelle piqûre après son arrêt. Cependant, il a été observé une



tendance à un prolongement de ce bénéfice chez les enfants, pour qui cette efficacité perdurerait 10 voire 20 ans plus tard (9,29,111). Parmi les causes avancées, une meilleure évolution naturelle de l'allergie au venin d'hyménoptère chez l'enfant (avec ou sans immunothérapie) (9,30,111) ; une meilleure tolérance des injections ; l'absence de traitement pouvant favoriser les réactions allergiques (anti-hypertenseurs...) (11,48,52,111) ; ainsi qu'une probable part physiologique à ce jour indéterminée (11).

- **L'allergie au venin d'abeille** par rapport au venin de guêpe. En cause, la composition et les propriétés allergéniques du venin d'abeille ainsi que la quantité injectée par piqûre, parfois très supérieure à celle de la guêpe (13,52,94,100,111). Parallèlement, un certain nombre d'études ont pu établir une relation entre la dose de solution antigénique injectée lors des rappels et l'efficacité de l'immunothérapie (23,41,113–116). Cette relation pourrait alors suggérer que l'immunothérapie au venin d'abeille (dont les doses d'entretien de 100µg sont proches des quantités injectées lors d'une piqûre de l'insecte) serait moins efficace que celle au venin de guêpe du fait de doses d'entretien comparativement bien supérieures aux doses injectées lors des piqûres ces dernières (2 à 10µg).
- Un **taux de tryptase basal élevé**, (dans le cadre d'une mastocytose systémique, d'un syndrome d'alpha-tryptasémie héréditaire ou autre pathologie mastocytaire). Certaines études ont récemment mis en évidence que près de 95% des patients désensibilisés ayant perdu leur protection suite à une immunothérapie et ayant manifesté plusieurs épisodes de réactions systémiques lors de nouvelles piqûres, présentait en réalité une anomalie de la lignée mastocytaire (60).
- Une **réaction initiale sévère** avec ou sans récurrence lors des injections de rappel.
- La **durée de l'immunothérapie**. Les études ayant montré une meilleure efficacité des désensibilisations menées sur 5 ans chez l'adulte (24).

Les études portant sur le suivi à long terme restent cependant rares. Une étude menée par **Adelmeyer et al.** parue en 2021 (25) relevait 12 études portant sur une évaluation de plus de 5 ans après l'arrêt de l'immunothérapie chez l'adulte, et seulement 7 étendaient cette période sur plus de 10 ans. Leur principale limite est un faible nombre de patients analysés, du fait notamment du caractère aléatoire de la survenue de nouvelles piqûres pouvant préjuger de l'efficacité de l'immunothérapie ainsi que des patients perdus de vue. A notre connaissance, seules 4 études ont effectué un suivi sur le long terme (plus de 5 ans) chez l'enfant (9,16,28,31).

A l'instar de l'immunothérapie dans le domaine de l'allergie alimentaire, les données recueillies sur les populations exposées laissent penser que cette tolérance induite est entretenue par l'exposition répétée aux venins (42,45,69,117).

Le risque de récurrence demeure toutefois imprédictible à chaque piqûre. Il semblerait que des piqûres répétées sur de courtes périodes (semaines à mois) entraîneraient un risque plus élevé de réaction systémique (41,55).

**Étude sur le devenir à long terme des  
enfants traités par immunothérapie  
spécifique aux venins d'hyménoptères**

### **3. Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères**

#### 3.1. Matériels et méthode

##### 3.1.1. Objectifs de l'étude

###### 3.1.1.1 *Objectif principal*

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de l'efficacité clinique de l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères chez les patients désensibilisés durant leur enfance, à distance de l'arrêt de celle-ci.

Notre critère de jugement principal sera l'absence de réaction allergique systémique lors d'une nouvelle piqûre du même hyménoptère, après l'arrêt de la désensibilisation.

###### 3.1.1.2 *Objectifs secondaires*

Concernant nos objectifs secondaires de l'étude, nous avons évalué les modifications immunologiques liés à l'immunothérapie, et estimé la protection des patients à distance de l'arrêt de l'immunothérapie via un test *in vitro*, le test d'activation des basophiles.

Nous avons également proposé une évaluation du sentiment de protection des patients procuré par leur immunothérapie aux venins.

Pour cela, nos critères de jugement seront la concordance de l'évolution des marqueurs immunologiques (IgE et IgG4 spécifiques) au cours et à distance de l'immunothérapie, ainsi que la concordance du test d'activation des basophiles à l'évolution clinique en cas de nouvelle piqûre.

Enfin, l'intérêt ressenti du patient sera évalué par les réponses au questionnaire (ressenti du patient vis-à-vis de son antécédent allergique, de l'immunothérapie, possession de médicaments d'urgence...).

### 3.1.2. Population étudiée

Les patients ont été recrutés rétrospectivement à partir de données des consultations d'allergologie pédiatrique du CHU de Clermont-Ferrand, chez les enfants ayant réalisés une immunothérapie aux hyménoptères entre 1986 et 2018.

Les critères d'inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans à l'initiation de l'immunothérapie ainsi qu'un arrêt du traitement datant de plus de 3 ans.

Les patients perdus de vue au moment de leur immunothérapie ou ayant interrompu le traitement n'ont pas été inclus.

### 3.1.3. Déroulement de l'étude

#### 3.1.3.1 *Données anamnestiques*

Un questionnaire à remplir en ligne via la plateforme RedCap a été envoyé aux patients pré-inclus (**Annexe VII**).

Les questions répertoriaient les informations cliniques personnelles du patient concernant ses antécédents, traitements et modalités de l'immunothérapie initiale.

Le risque potentiel de nouvelle exposition à une piqûre a été évalué en se basant sur le milieu de vie du patient (urbain ou rural), son activité professionnelle (apiculteurs, agriculteurs...) ou encore la proximité de leur lieu de vie avec une zone apicole.

Il leur a également été demandé de préciser les éventuelles nouvelles piqûres reçues après l'arrêt de l'immunothérapie, leurs réactions et médicaments possédés ou utilisés.

L'impact psychologique de leur allergie a été évaluée, à travers 3 questions.

La première interrogeait les patients sur la perception de l'intensité de leur allergie. Ces réponses étaient côté de 1 (« Je ne me perçois plus du tout allergique »), à 5 (« Je me perçois toujours très allergique »).

La seconde portait sur l'impression des patients vis-à-vis de l'utilité de l'immunothérapie dont ils ont bénéficié durant leur enfance. Les réponses étaient cotées de 1 (« J'estime qu'elle a été très utile »), à 4 (« J'estime qu'elle a été totalement inutile »).

Enfin, une dernière question portait sur la décision qu'auraient prise ces patients si le choix de refaire cette immunothérapie leur avait été proposé à l'âge adulte.

Une question supplémentaire portait sur la possession de traitement d'urgence, pouvant permettre d'apprécier de façon indirecte le ressenti du patient.

### 3.1.3.2 *Analyses biologiques*

Les données biologiques comprenant les IgE et IgG4 spécifiques ont été recueillies rétrospectivement à quatre temps différents : à l'initiation de l'immunothérapie, au 6<sup>ème</sup> mois, au 18<sup>ème</sup> mois, ainsi qu'à la fin du traitement.

Un nouveau bilan sanguin analysant les IgE et IgG4 spécifiques ainsi qu'un test d'activation des basophiles au venin incriminé, a été proposé aux patients dans le cadre de l'étude.

Ce bilan biologique a été réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU de Clermont-Ferrand, en respectant un délai d'analyse inférieur à 4 heures, nécessaire pour le test d'activation des basophiles. Le test d'activation des basophiles a permis d'évaluer la réponse cellulaire à la mise en contact avec l'antigène de venin, en analysant le pourcentage de cellule exprimant les marqueurs CD203c, marqueurs de l'activation des basophiles, et CD63, marqueurs de leur dégranulation.

Les basophiles ont été exposés à plusieurs dilutions de l'antigène étudié. Pour l'antigène i1 (venin d'abeille) les dilutions étudiées étaient : pure, 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16. Pour l'antigène i3 (venin de guêpe vespula), les dilutions étudiées étaient : pure, 1/5, 1/25, 1/125, 1/625 et 1/1325.

Le témoin positif était représenté par la mise en contact des cellules avec un anticorps anti-FcεR-I.

Le résultat des TAB comprenait 4 informations (**Annexe VIII**) :

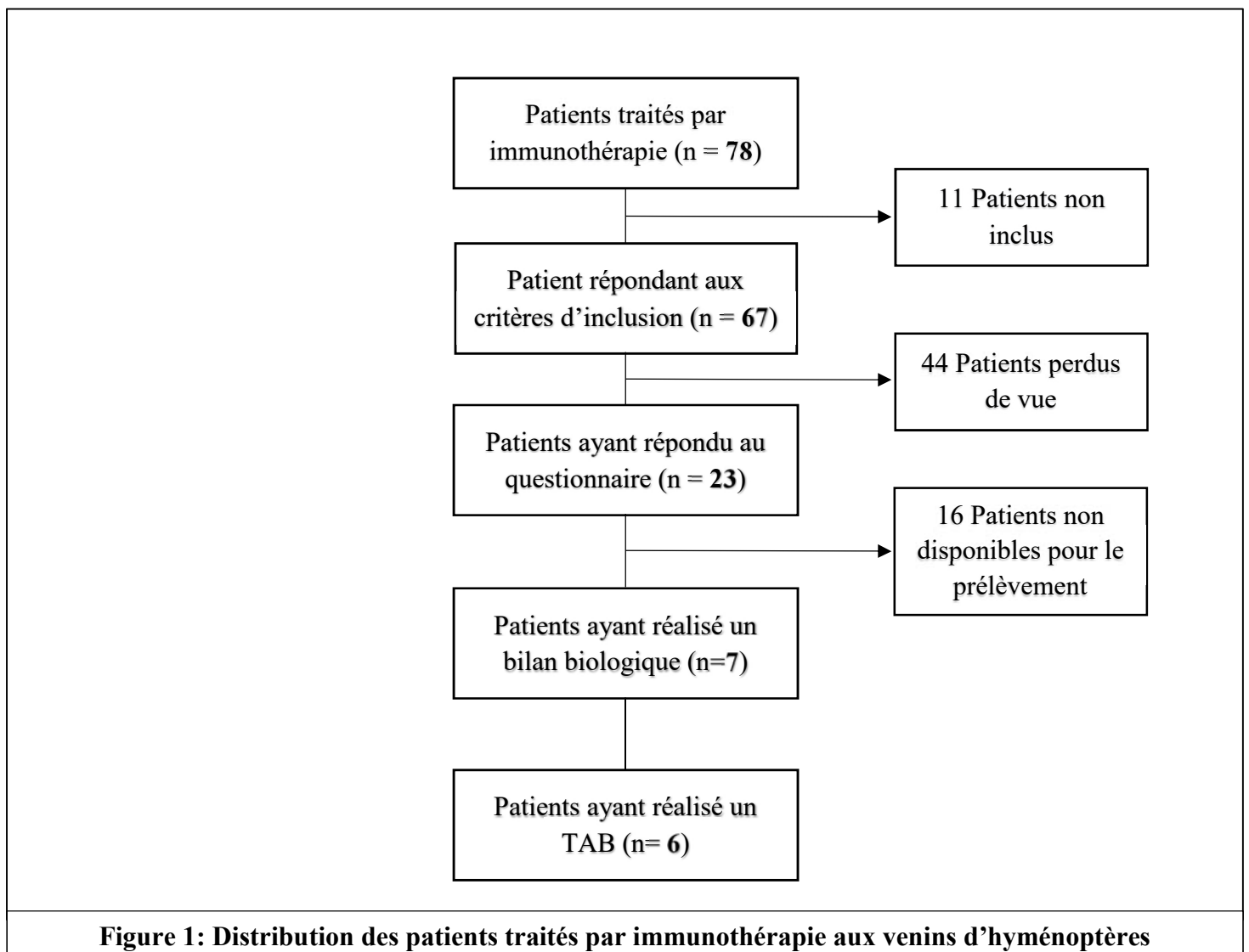
- Le **CDmax**, rendu en pourcentage, correspondant à l'activation maximale des marqueurs étudiés lors du passage au cytomètre de flux. Le résultat était considéré comme positif en cas de CDmax supérieur à 10% pour l'antigène i1 (abeille) et supérieur à 15% pour l'antigène i3 (vespula).
- Le **CDsens**, correspondant à l'inverse de la concentration d'antigène nécessaire permettant de faire dégranuler les basophiles pour la moitié du CDmax, renvoyant à la sensibilité des basophiles.
- L'**aire sous la courbe (AUC)**, mesurant selon une unité arbitraire, la surface présente entre la courbe et l'axe des abscisses. Cette valeur permet de quantifier l'évolution de l'activation des basophiles tout au long des dilutions et elle regroupe la spécificité du CDmax et la sensibilité CDsens.
- L'interprétation finale rendue par l'immunologiste en fonction des résultats obtenus pour les différentes dilutions.

Du fait du manque de standardisation du CDsens et de l'AUC dans cette indication, leurs valeurs ont été rendues à titre indicatif. Dans le cadre de l'allergie alimentaire, le seuil de positivité du CDsens est estimé significatif au-delà de 90%, et l'AUC au-dessus de 130. Cependant, nous manquons encore de données pour pouvoir transposer ces valeurs aux venins d'hyménoptères.

## 3.2. Résultats de l'étude

### 3.2.1. Population

Sur les **78** patients traités par immunothérapie recensés, **67** remplissaient les critères d'inclusion. Nous avons été en mesure de prendre contact avec **32** d'entre eux, dont **23** ont complété et retourné le questionnaire proposé. Seuls 7 patients ont pu réaliser le bilan sanguin, dont **6** comportaient un test d'activation des basophiles [Figure 1].





Sur les **23** patients participants, **10** (43.5%) avaient été désensibilisé au venin d'abeille, **13** (56.5%) au venin de guêpe *Vespula* [**Tableau I**]. La durée moyenne de désensibilisation était de **36.6 mois**, et le délai moyen entre la fin de l'immunothérapie et la réalisation du questionnaire de **18.3 ans** (3 – 32 ans).

Tous les patients présentaient initialement des tests cutanés positifs, à l'exception d'un seul, dont l'indication d'immunothérapie avait été retenue sur des éléments cliniques (réaction initiale de grade III chez un fils d'apiculteur) et une sensibilisation sérique significative (IgE spécifiques à 27,9 kUA/L).

La sévérité de la réaction initiale chez ces patients, allait de réaction de grades I à IV selon la classification de Müller, avec une prépondérance pour les réactions de grade II (**43.5%**) et III (**34.8%**).

		Total	Immunothérapie spécifique	
			Abeille	Guêpe <i>Vespula</i>
Patients (n)		23	10 (43.5%)	13 (56.5%)
Sexe, F/H		10/13	3/7	7/6
Âge moyen en début d'immunothérapie (années)		10.7 (4 – 17)	9.3 (4 – 15)	11.7 (7 – 17)
Nombre de piqûre avant immunothérapie (n)		1.9 (1 – 4)	2.3 (1 – 4)	1.6 (1 – 3)
Résultats des tests cutanés initiaux (n)	Négatif	1	1	-
	1 µg/mL	-	-	-
	0,1 µg/mL	12	3	9
	0,01 µg/mL	7	4	3
	0,001 µg/mL	3	2	1
Durée moyenne de l'immunothérapie (mois)		36.6 (29 – 53)	37.9 (29 – 53)	35.7 (30 – 48)
Délai moyen après la fin de l'immunothérapie (années)		18.3 (3 – 32)	17.7 (3 – 24)	18.9 (10 – 32)
Sévérité de la réaction initiale (n)	Grade I	2 (8.7%)	-	2
	Grade II	10 (43.5%)	4	6
	Grade III	8 (34.8%)	5	3
	Grade IV	3 (13%)	1	2

**Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée**

### 3.2.2. Suivi

Sur les 23 patients interrogés, **19 (82.6%)** d'entre eux ont déclaré avoir été de nouveau piqué par l'hyménoptère ayant fait l'objet de leur ITS (8 pour l'abeille et 11 pour la guêpe) [Tableau II]. Parmi eux, 9 ont fait l'objet d'une piqûre unique et 10 de piqûres multiples (dont 2 apiculteurs).

Ces piqûres sont survenues pour **37%** d'entre-elles (7/19, dont 1 apiculteur) plus de 10 ans après la fin de l'immunothérapie (sur une période de 14 à 24 ans après la fin de l'ITS).

Dix-sept patients (74%) étaient considérés comme potentiellement à risque de nouvelle piqûre du fait de leur environnement ou activité professionnelle actuels, dont 4 directement lié à une pratique, personnelle ou familiale, de l'apiculture. Ainsi, deux patients, apiculteurs (professionnel ou amateur) ont signalé plus d'une cinquantaine de piqûres d'abeilles depuis la fin de leur immunothérapie.

Les réactions survenues après piqûres ont essentiellement été des réactions locales rapidement résolutive (16/19). Seulement **3 patients** ont développé des réactions systémiques après avoir été repiqués, une réaction de grade II après piqûre de guêpe vespula, survenue 18 ans après la fin de l'ITS, et 2 réactions de grade I après piqûres d'abeille. Pour ces deux patients, il existait une proximité avec une zone apicole.

L'une est survenue chez un patient apiculteur occasionnel (repiqué régulièrement sans réaction) après plusieurs dizaines de piqûres simultanées pendant une récolte, 9 ans après la fin de son ITS.

L'autre a touché un enfant âgé de 8 ans à la fin de son ITS, ayant été piqué 3 fois dans les 3 années suivant son ITS, et n'ayant réagi que sur l'une d'entre elle.

Aucune de ces 3 réactions n'a été plus sévère que la réaction initiale.

Au décours de ces piqûres, 7 patients ont déclaré avoir pris un traitement médicamenteux (1 corticoïdes ; 6 anti-H1), provenant de leur trousse d'urgence personnelle ou délivré par un tiers (entourage, pharmacien, prescription médicale).

Parmi eux, 2 patients avaient présenté une réaction systémique (1 grade I et 1 grade II), et 5 ont déclaré avoir pris un traitement à titre préventif, sans avoir développé de réaction systémique. Aucun des patients n'a eu recours à une injection intra-musculaire d'adrénaline.

Sur les 23 patients, 5 (21.7%) ont déclaré toujours posséder des médicaments d'urgence, dont 3 un stylo auto-injecteur d'adrénaline. Il est intéressant de constater que les patients

allergiques au venin de guêpe étaient plus souvent en possession de médicaments d'urgence que ceux allergiques au venin d'abeille.

Nombre total de patients (n=23)		Total	Abeille	Guêpe Vespula
Milieu à risque actuel		17 (74%)	7	10
Patients repiqués (n)		19 (82.6%)	8	11
Piqûre unique (n)		9	3	6
Piqûres multiples (n)		10	5	5
Délai de survenue de la dernière piqûre après la fin de l'ITS	< 1 an	1	-	1
	1-5 ans	7	3	4
	5-10 ans	4	3	1
	> 10ans	7	2	5
Réactions systémiques (n)		3	2	1
Délai moyen de survenue de la réaction systémique après fin de l'ITS (années)		-	5 (1-9)	18
Sévérité de la réaction après nouvelle piqûre (n)	Grade I	2	2	-
	Grade II	1	-	1
	Grade III	-	-	-
	Grade IV	-	-	-
Usage d'un traitement (n)		7	2	5
Possession d'une trousse d'urgence (n)		5	1	4

**Tableau II : Suivi des patients à distance de la fin de leur immunothérapie**

### 3.2.3. Données immunologiques

#### 3.2.3.1 *IgE spécifiques*

Les IgE spécifiques ont été dosées lors de l'initiation de l'immunothérapie, puis monitorées régulièrement (M6, M18 et à la fin du traitement). Du fait de données manquantes, cette première cinétique était complète chez 20 des patients ayant répondu au questionnaire.

Concernant les patients désensibilisés au venin d'abeille (n=10), il était retrouvé un taux d'IgE spécifiques moyen à l'initiation de l'immunothérapie estimé à 28.2 kUA/L (de 0.45 kUA/L à > 100 kUA/L ; médiane à 16.9 kUA/L).

En fin d'immunothérapie, ce taux moyen avait diminué pour passer à 4.9 kUA/L (de <0.1 kUA/L à 26.6 kUA/L, médiane à 1.8 kUA/L). **[Figure 2]**

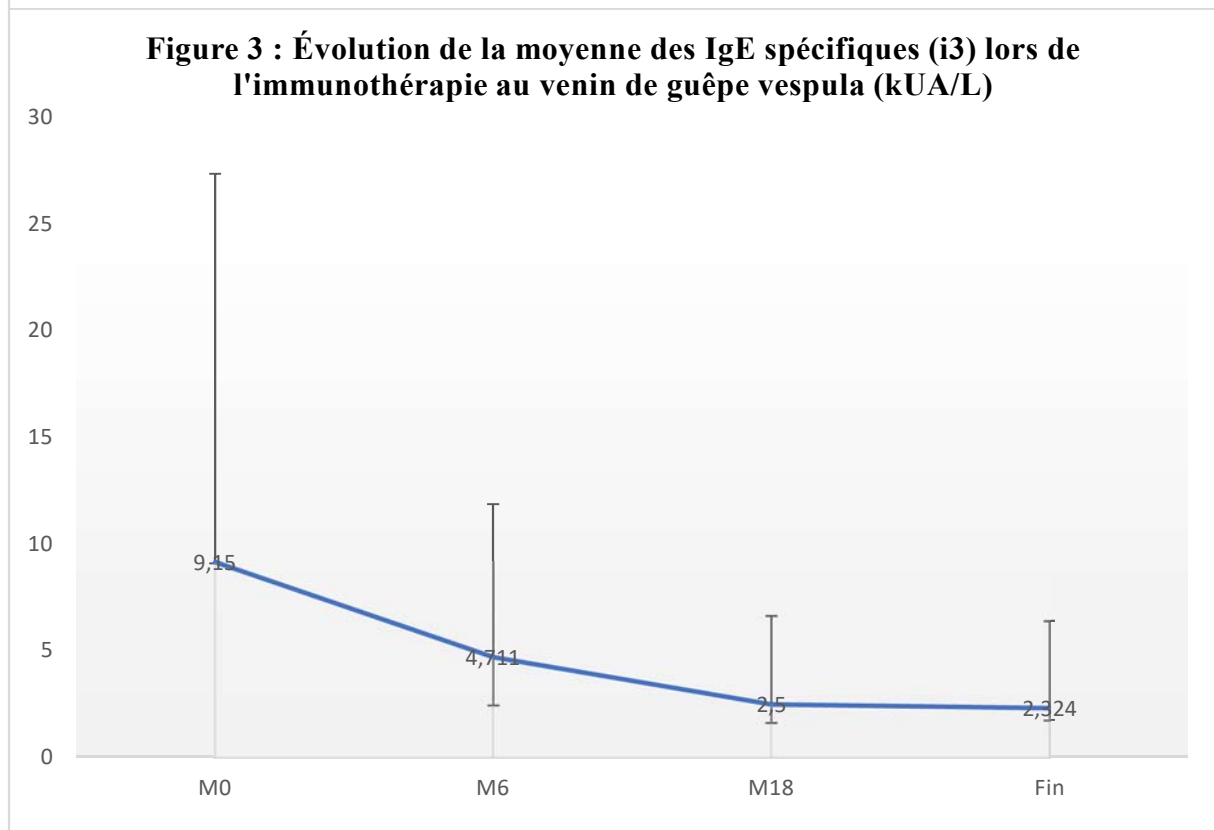
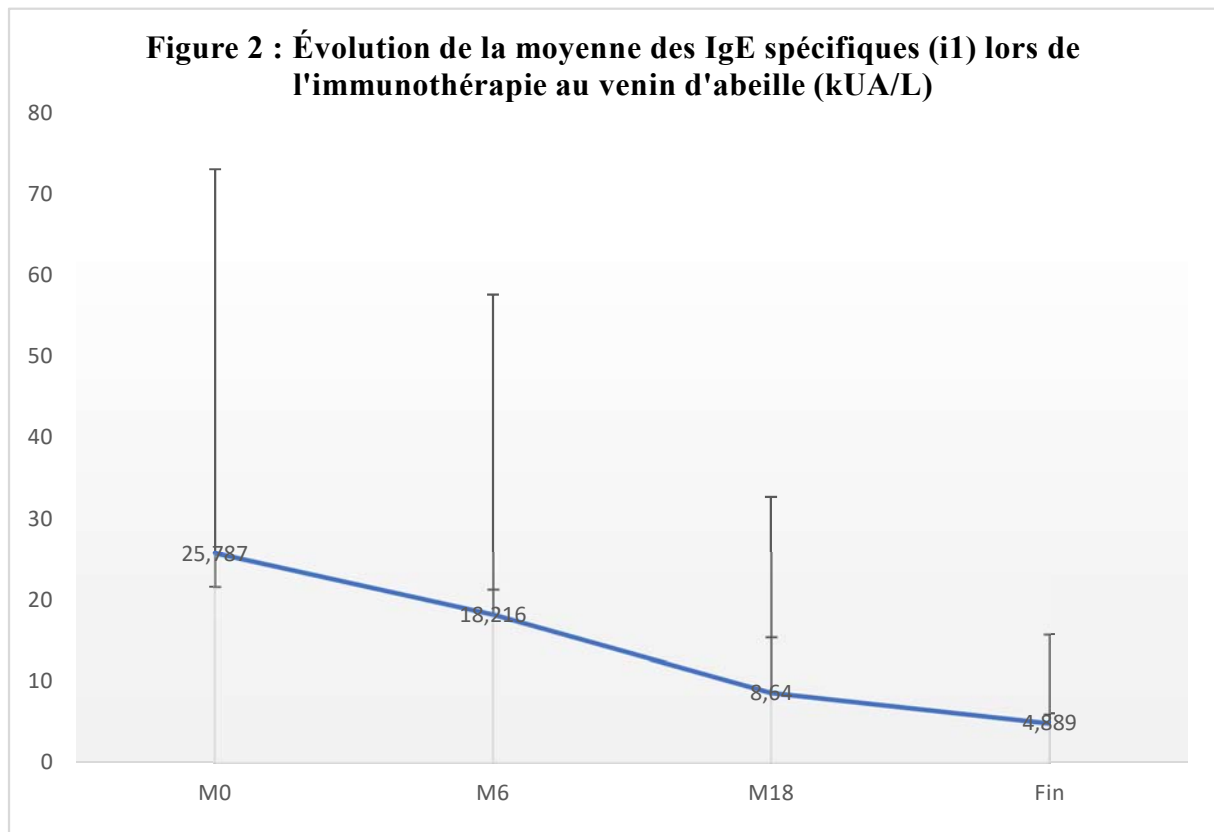
Parmi les patients désensibilisés au venin de guêpe vespula (n=10), le taux d'IgE spécifiques moyen initial était de 9.2 kUA/L (de 0.86 kuA/L à 42.6 kUA/L ; médiane à 4.8 kUA/L). En fin d'immunothérapie, ce taux avait également diminué à 2.3 kUA/L (de <0.1 à 7.13 kUA/L ; médiane à 1.8 kUA/L). **[Figure 3]**

Ces chiffres sont toutefois à pondérer du fait des bornes de détection des IgE spécifiques ([0.1 ; 100]). Notamment au niveau de la moyenne réalisée à l'initiation de l'immunothérapie au venin d'abeille.

Dans les deux groupes, seuls 2 patients ont vu leur taux d'IgE augmenter entre le début et la fin de l'ITS. Ces 2 patients ont été repiqués à distance (>10ans) de la fin de celle-ci, sans manifester de réaction.

Au cours de ce suivi, 7 patients ont vu leur taux d'IgE spécifique se négativer (taux < 0.1 kUA/L). Parmi eux, 5 ont été repiqués et aucun n'a présenté de réaction systémique.

Pour les 11 patients restants (dont le taux d'IgE spécifiques a diminué mais est resté supérieur à 0.1 kUA/L) tous ont été de nouveau piqué. Les 3 patients ayant récidivé des réactions systémiques (2 grade I et 1 grade II) appartenaient à ce groupe.



Concernant le suivi sur le long terme, nous n'avons pu prélever les IgE spécifiques de 7 patients (abeille n = 4 ; vespula n = 3). Nous ne disposions pas des IgE spécifiques de fin d'immunothérapie chez une de ces patientes.

Le taux moyen d'IgE spécifiques pour le venin d'abeille, réalisé entre 9 et 24 ans (moyenne 15.75 ans) après la fin de l'immunothérapie, était de 1.06 kUA/L (0.36 à 1.91 kUA/L).

Pour la guêpe vespula, ce taux était à 1.36 kUA/L (0.38 à 2.97 kUA/L), dans un délai moyen de 17.7 ans (10 à 22 ans). **[Tableau III]**

On constate une baisse globale des IgE spécifiques sur le long terme en comparaison au taux mesuré lors du début de l'immunothérapie, que le patient ai à nouveau été repiqué ou non. Seul un patient a vu son taux d'IgE spécifiques augmenter entre ces deux périodes, en lien probable avec une piqûre récente. Cependant, celui-ci ne présentait initialement qu'un taux d'IgE assez faible (1.3 kU/L), et n'avait pas présenté de réaction clinique excédant la réaction locale lors de ces nouvelles piqûres.

Les patients ayant une pratique apicole n'ont pas nécessairement vu leur taux d'IgE augmenter malgré des expositions répétées au venin. Au contraire, celui-ci semble plutôt se stabiliser autour du taux qu'ils avaient à la fin de leur immunothérapie.

Seul le patient 6 a présenté une réaction de grade I à distance de l'arrêt de l'immunothérapie, sans que cela se traduise par une élévation de ses IgE spécifiques.

	Venin	Délai depuis fin d'ITS (années)	Piqûre après ITS (n)	Année de la dernière piqûre	IgE spécifiques (kU/L)				
					M0	M6	M18	Fin	2021
Patient 1	Vespula	22	0	-	53.5	-	-	-	0.38
Patient 2	Vespula	21	3	2020	1.3	< 0.1	0.41	< 0.1	2.97
Patient 3	Vespula	10	2	2016	4.6	4.8	2.18	0.82	0.73
Patient 4	Abeille	21	0	-	50.8	1.52	0.56	< 0.1	0.47
Patient 5	Abeille	24	>200	2021	11.3	2	2	< 0.1	0.36
Patient 6	Abeille	9	>30	2021	27.9	8.97	8.24	2.24	1.5
Patient 7	Abeille	9	1	2017	>100	95.7	61.8	26.6	1.91

**Tableau III : Cinétique des IgE spécifiques lors du suivi à long terme**

### 3.2.3.2 IgG4 spécifiques

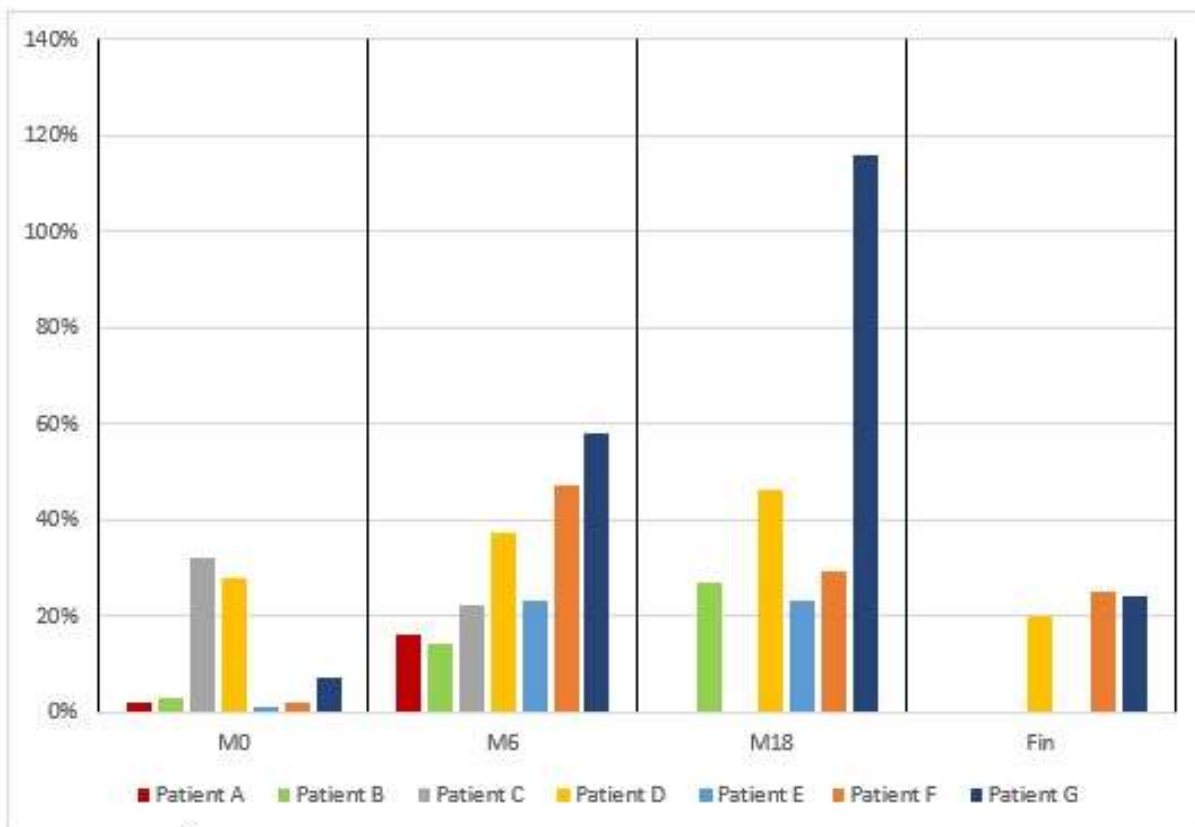
Parallèlement au taux d'IgE spécifiques, les IgG4 spécifiques ont également été dosées au cours de l'immunothérapie (M0, M6, M18 et à la fin de celle-ci).

Du fait de données manquantes, l'évolution globale du taux d'IgG4 a pu être réalisée chez 20 patients (abeille n=10 ; guêpe n=10). Toutefois, un changement d'unité et d'expression des résultats des IgG4 (en pourcentage des IgG4 totales puis en mg/L) a rendu l'analyse plus difficile.

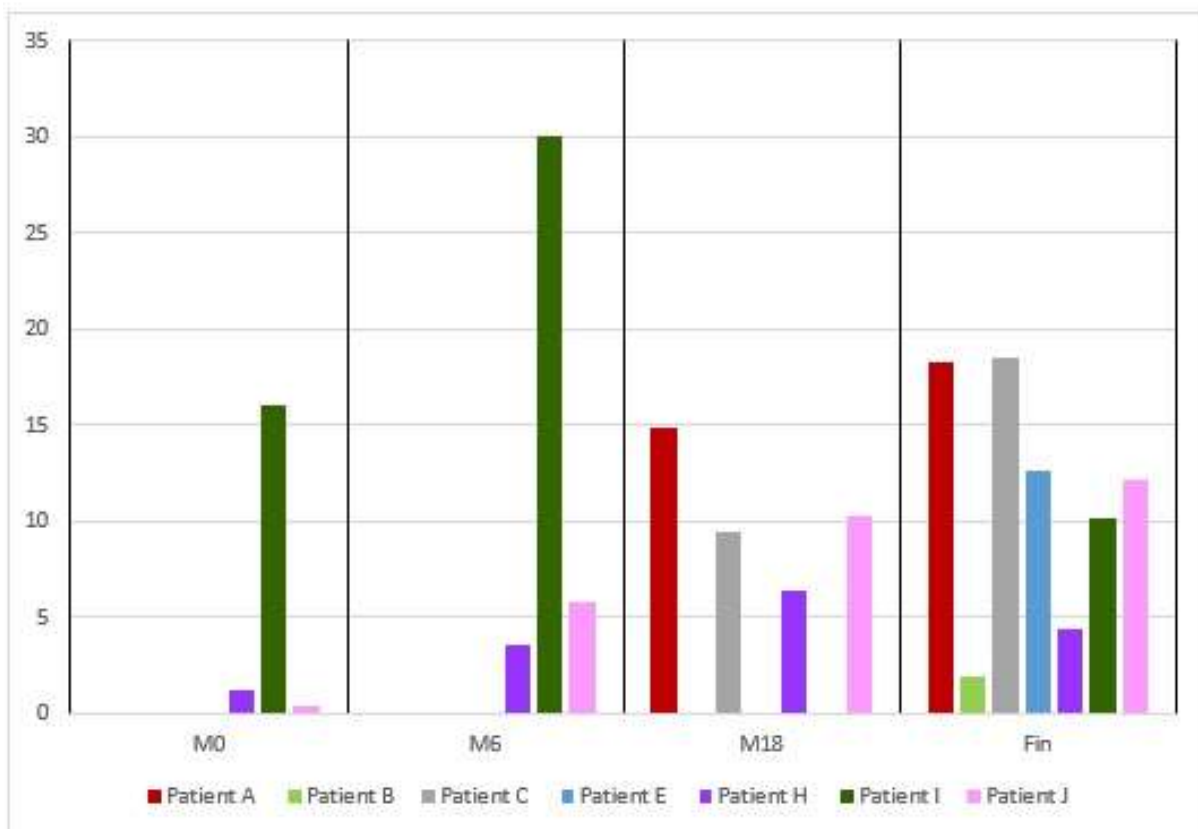
On constate cependant [Figure 4, 5, 6 et 7] une progression classique des IgG4 au cours de l'immunothérapie, quel que soit l'unité de mesure ou le venin concerné. Le taux maximal d'IgG4 est généralement atteint dans les 18 premiers mois, pour diminuer à l'approche de la fin du traitement, vraisemblablement du fait de l'espacement des injections après la deuxième année.



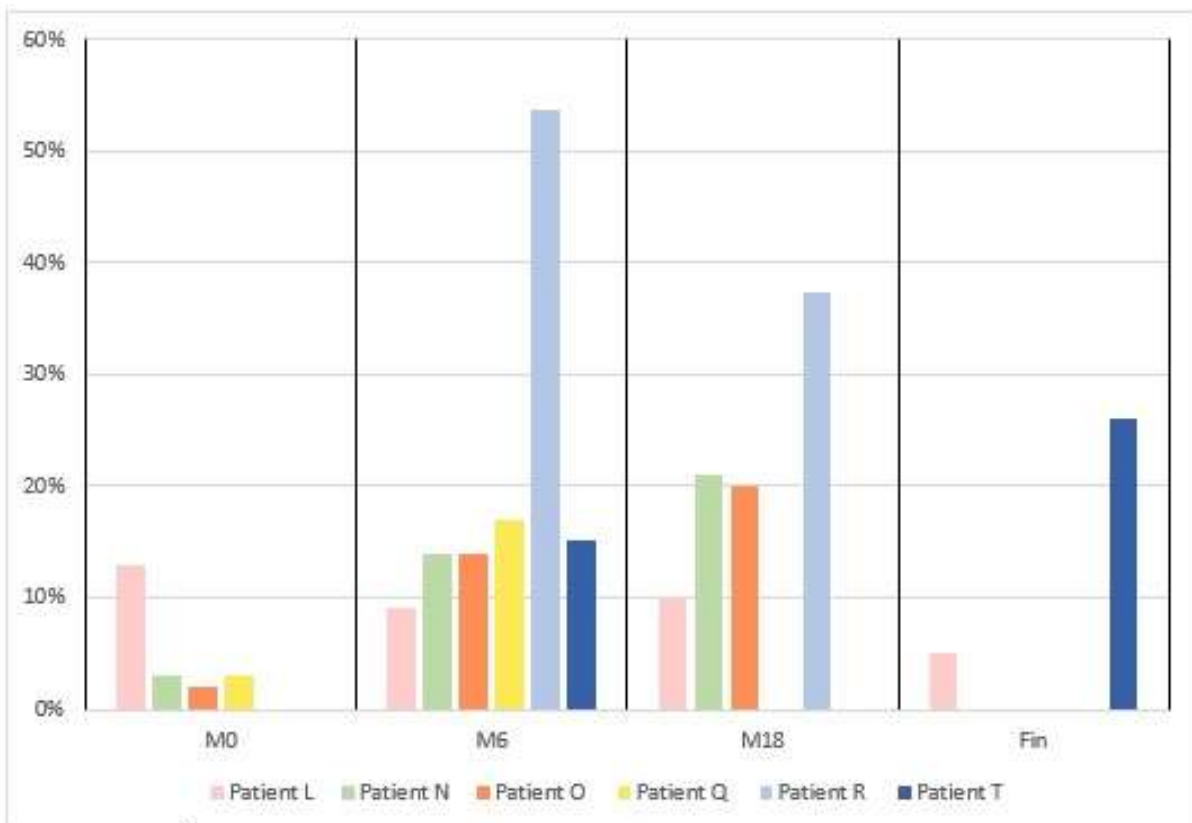
Parmi ces patients, il a été possible de comparer le taux d'IgG4 en début et fin d'ITS chez 13 d'entre eux. Ce taux a diminué chez 4 patients (les patients D, I, K et L). Tous ont été repiqués et 2 d'entre eux (les patients I et L) ont présenté une récurrence de réaction systémique (1 grade I et 1 grade II). Chez les 9 patients ayant augmenté leur taux d'IgG4, tous ont été repiqués. Seul l'un d'entre eux (le patient J) a présenté une réaction systémique de grade I.



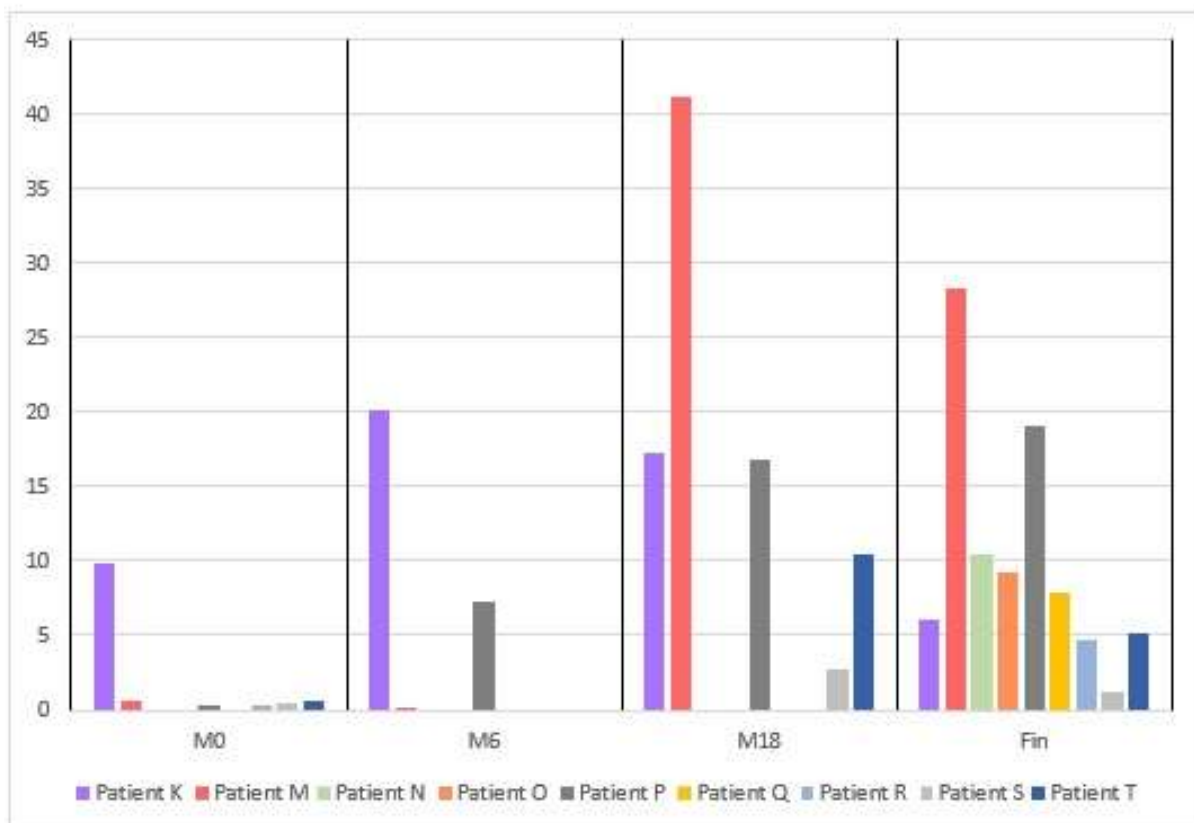
**Figure 4 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin d'abeille (il) au cours de l'ITS (%)**



**Figure 5 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin d'abeille (il) au cours de l'ITS (mg/L)**



**Figure 6 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin de guêpe vespula (i3) au cours de l'ITS (%)**



**Figure 7 : Évolution des IgG4 spécifiques au venin de guêpe vespula (i3) au cours de l'ITS (mg/L)**

Concernant le suivi à long terme, les IgG4 ont pu être analysées chez 6 patients dont les caractéristiques et résultats sont résumés dans le [Tableau IV].

Bien que cette cinétique soit difficilement interprétable du fait de données parcellaires et d'un changement d'unité, on retient une diminution du taux d'IgG4 à distance de l'arrêt de l'immunothérapie. Seuls les patients apiculteurs, plus fréquemment et récemment exposés que les autres, ont conservé un taux d'IgG4 élevé.

	Venin	Délai depuis fin d'ITS (années)	Piqûre après ITS (n)	Année de la dernière piqûre	IgG4 spécifiques (mg/L ou %)				
					M0	M6	M18	Fin	2021
Patient 1	Vespula	22	0	-	13%	-	-	-	0.29 mg/L
Patient 2 (=Q)	Vespula	21	3	2020	3%	17%	-	7.92 mg/L	0.98 mg/L
Patient 3 (=T)	Vespula	10	2	2016	0.48 mg/L	-	2.68 mg/L	1.18 mg/L	0.65 mg/L
Patient 4 (=B)	Abeille	21	0	-	3%	14%	27%	1.84 mg/L	0.13 mg/L
Patient 5 (=G)	Abeille	24	>200	2021	7%	58%	116%	24%	>30 mg/L
Patient 6 (=J)	Abeille	9	>30	2021	0.35 mg/L	5.74 mg/L	10.3 mg/L	12.1 mg/L	7.38 mg/L

**Tableau IV : Cinétique des IgG4 spécifiques lors du suivi à long terme**

### 3.2.3.3 Test d'activation des basophiles

Parmi les patients inclus, 6 d'entre eux ont accepté de réaliser le bilan sanguin comprenant un test d'activation des basophiles. Leurs caractéristiques individuelles sont résumées dans le [Tableau V].

Patient (n°)	Sexe M/F	Âge (ans)	Insecte	Durée d'ITS (mois)	Délai depuis fin d'ITS (années)	Réaction initiale	Nombre de piqûre	Année de la dernière piqûre	Réaction maximale après nouvelle piqûre
1	F	36	Vespula	36	22	M3	0	-	-
2	M	36	Vespula	30	21	M1	3	2020	Locale
3	M	24	Vespula	48	10	M3	2	2016	Locale
4	M	39	Abeille	30	21	M3	0	-	-
5	M	34	Abeille	41	24	M3	> 200	2021	Locale
6	M	20	Abeille	46	9	M3	>30	2021	M1
Moyenne	-	31.5	-	38.5	17.8	-	-	-	-

**Tableau V: Caractéristiques de patients ayant réalisé un TAB**

Les résultats des TAB obtenus pour les différents patients, sont résumés dans le [Tableau VI].

Patient (n°)	Antigène	CDmax CD63 (%)	Dilution concernée	CDmax CD203c (%)	Dilution concernée	CDsens CD203c (%)	AUC	Interprétation
1	i3	4.4	1/125	14.8	Pure	22.28	87.8	Négatif
2	i3	5.4	Pure	5.8	Pure	19.8	32.3	Négatif
3	i3	<b>81.9</b>	Pure	<b>56.9</b>	Pure	<b>94.4</b>	<b>737.5</b>	<b>Positif</b>
4	i1	2.9	1/2	7.9	Pure	491,3	65.5	Négatif
5	i1	2.2	Pure	<b>13.3</b>	Pure	17.6	73.2	<b>Positif faible</b>
6	i1	7.9	1/4	12.1	1/4	73.8	84.4	Négatif

**Tableau VI : Résultats des tests d'activation des basophiles à long terme**

Nous pouvons constater que la réactivité des polynucléaires basophiles a été significative pour deux patients (3 et 5), mais à des concentrations élevées d'allergène (solution pure). Tous les autres ont été interprétés comme négatifs.

En comparant l'histoire clinique aux résultats des TAB, il est possible d'établir une corrélation probante pour un cas (patient 2), non prouvée pour deux cas (patients 1 et 4) et discordante pour trois cas (patients 3, 5 et 6).

Seul le patient 3 a présenté un TAB nettement positif. Toutefois, celui-ci n'avait pas présenté de réaction clinique significative lors des 2 piqûres de guêpe précédentes déclarées. Nous avons pu remarquer dans les résultats détaillés du TAB, que cette forte dégranulation s'estompait à partir de la dilution 1/125<sup>ème</sup>.

On peut observer chez le patient 2, ayant présenté une réaction initiale de grade I, une concordance entre son devenir clinique (absence de réaction lors de 3 nouvelles piqûres) et le résultat négatif du TAB.

Les patients 5 et 6 étant respectivement apiculteurs professionnels et amateurs, sont exposés régulièrement à des piqûres d'abeille (parfois simultanées), entretenant alors la tolérance obtenue à l'issue de la désensibilisation. Le TAB a été réalisé en période d'hivernage, 3 mois après la fin de la saison de récolte.

Nous avons pu constater chez le patient 5, piqué plusieurs dizaines de fois par an sans réaction clinique significative, un taux élevé d'IgG4 (même en l'absence de valeur antérieure) associé à un taux d'IgE faible. Ce résultat suggère une tolérance immunologique vis-à-vis du venin d'abeille, malgré un TAB faiblement positif uniquement à la solution pure.

De plus, le CDsens n'était mesuré qu'à 17% chez ce patient, témoignant d'une faible sensibilité des polynucléaires basophiles à l'allergène.

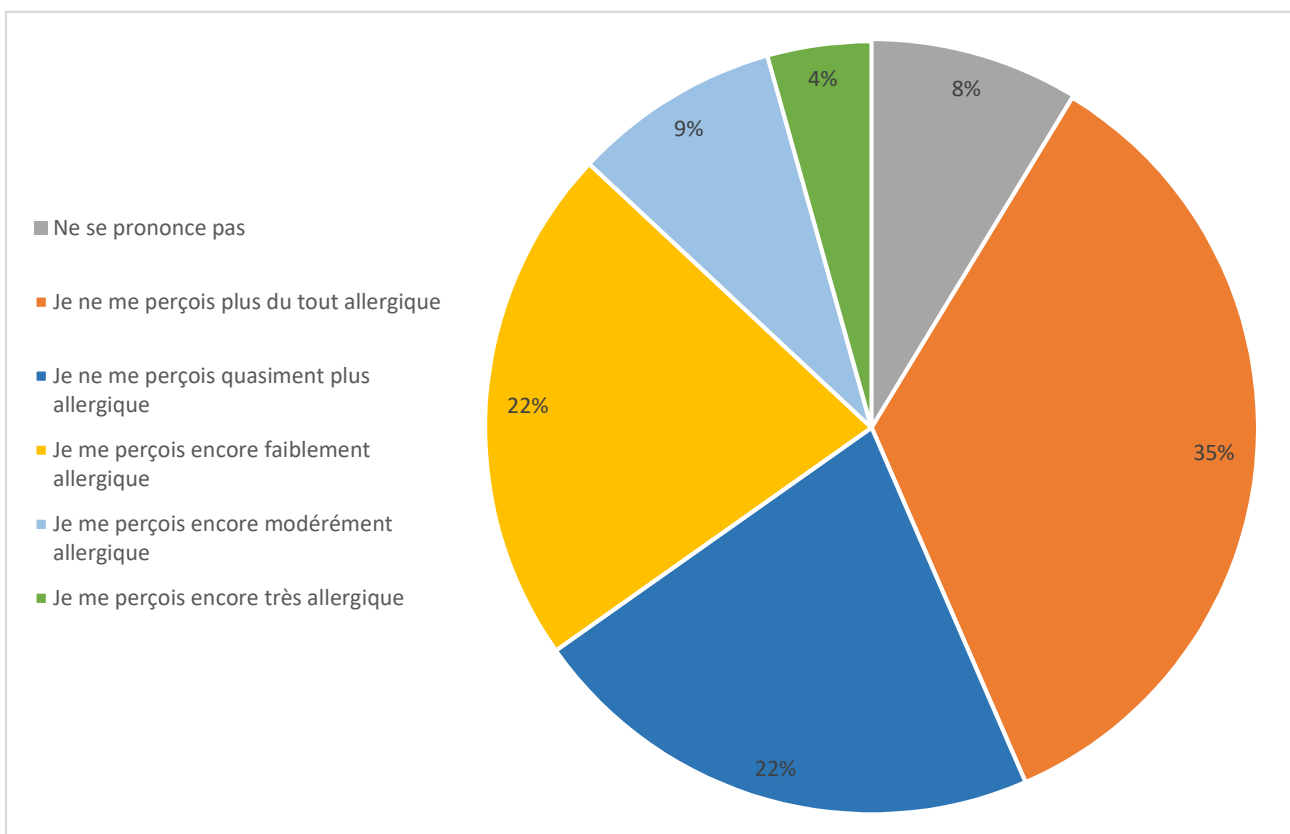
Pour le patient 6, il a été relevé plusieurs dizaines de piqûres d'abeille occasionnelles, sans réaction clinique pour la plupart, hormis une réaction systémique de grade I (urticaire étendue) survenue une seule fois avec une trentaine de piqûre simultanée. Il n'a été relevé qu'un seul CDmax supérieur au seuil de positivité lors du TAB, uniquement pour le CD203c à la dilution à 1/4, avec des résultats inférieurs au seuil pour la dilution 1/2 et la solution pure, faisant alors conclure à un test négatif. Le CDsens mesuré à 73% chez ce patient pourrait toutefois suggérer la persistance d'une légère sensibilité dépendante de la dose de venin reçue.

Concernant les patients 1 et 4, l'absence de réactivité des basophiles pourrait laisser suggérer la persistance d'une protection vis-à-vis des allergènes, même s'il n'a pas été possible de prouver ce résultat lors d'une nouvelle exposition au venin.

### 3.2.4. Aspect psychologique

Trois questions nous ont permis d'apprécier le ressenti des patients vis-à-vis de leur allergie et de l'immunothérapie.

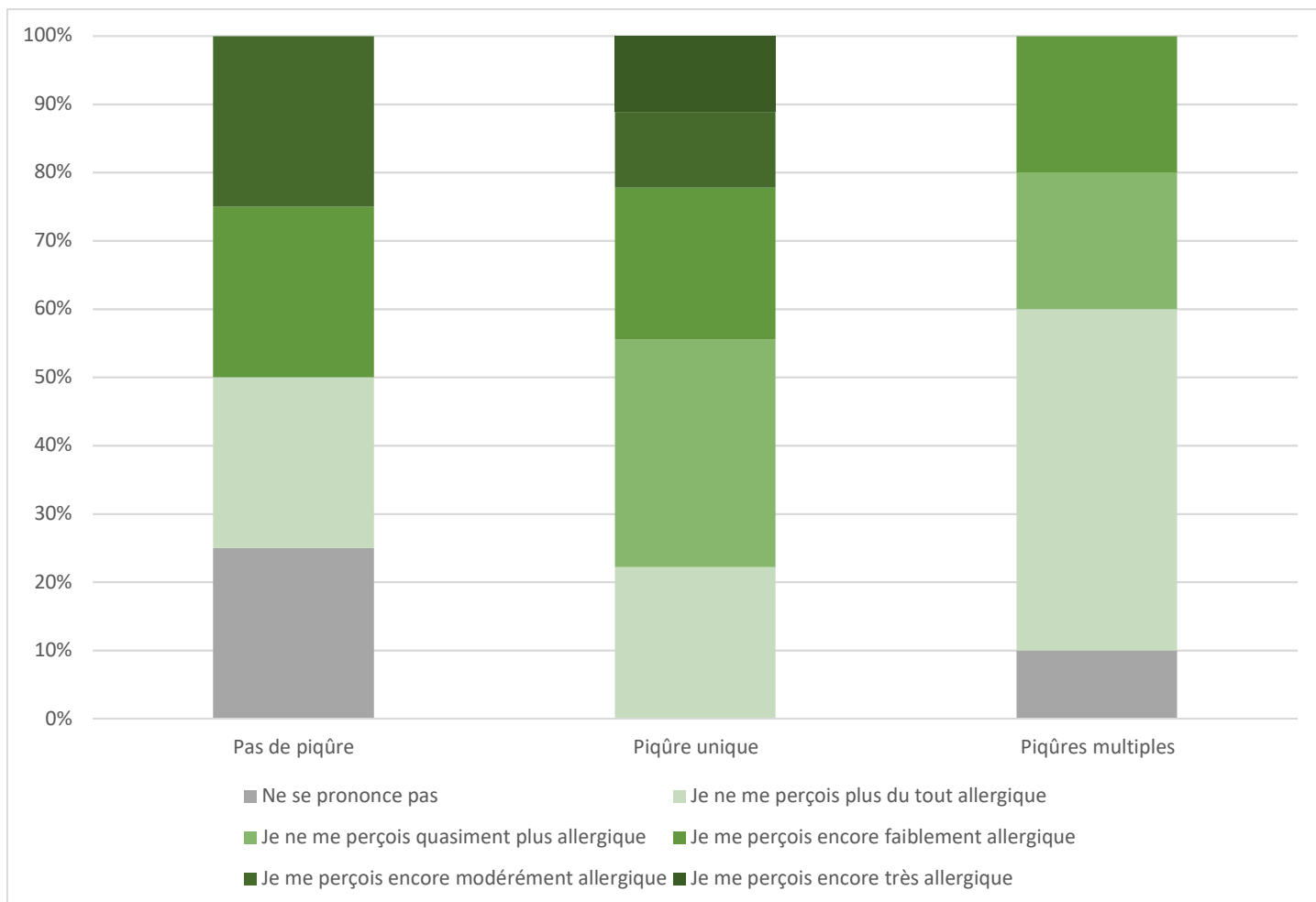
À la première question [Figure 8], une majorité de patients disent se sentir protégé face au venin d'hyménoptère (« Ne se perçois plus du tout » (n= 8 ; 35%) ou « très faiblement (n= 5 ; 22%) allergique »). Parallèlement, nous pouvons remarquer que ces réponses étaient probablement influencées par le nombre de piqûre reçues par les patients, ainsi que par les réactions provoquées. Comme nous l'avons vu précédemment, seuls trois patients ont déclaré avoir présenté une réaction systémique (2 réactions de grade I et 1 de grade II), deux de ces patients se ressentait comme « faiblement allergique », et l'un d'entre eux comme « plus du tout allergique ».



**Figure 8 : Perception globale de l'allergie aux venins**



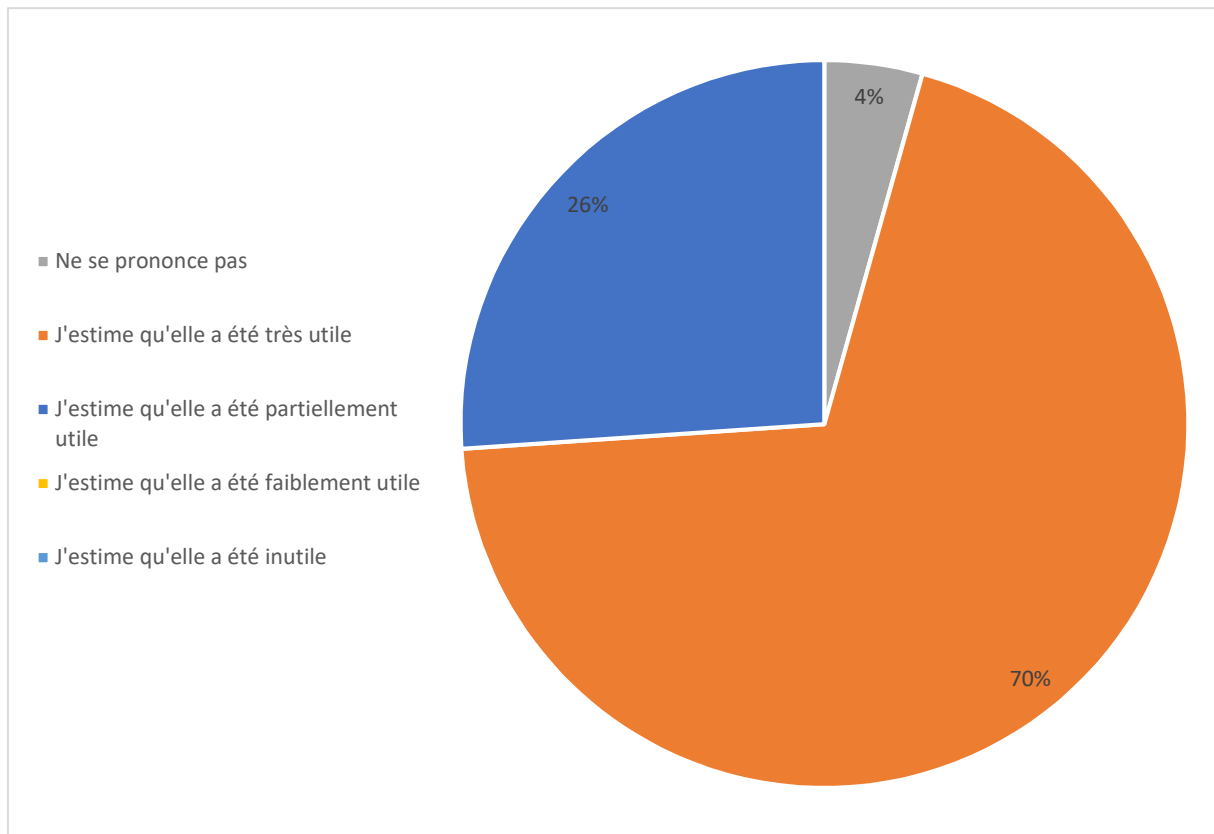
On peut voir [Figure 9] que les patients repiqués à de multiples reprises ( $\geq 2$  ; n=10), avaient tendance à percevoir l'intensité de leur allergie plus faiblement que les patients ayant subi une seule piqûre (n=9), ou n'ayant pas été repiqué (n=4).



**Figure 9 : Perception de l'allergie aux venins en fonction du nombre de nouvelle piqûre**

Comme décrit précédemment, 5 patients (21.7%) déclaraient posséder au moins un traitement d'urgence, dont 3 (13%) étaient toujours en possession d'adrénaline auto-injectable. Ces 3 patients se percevaient globalement plus allergiques que les autres.

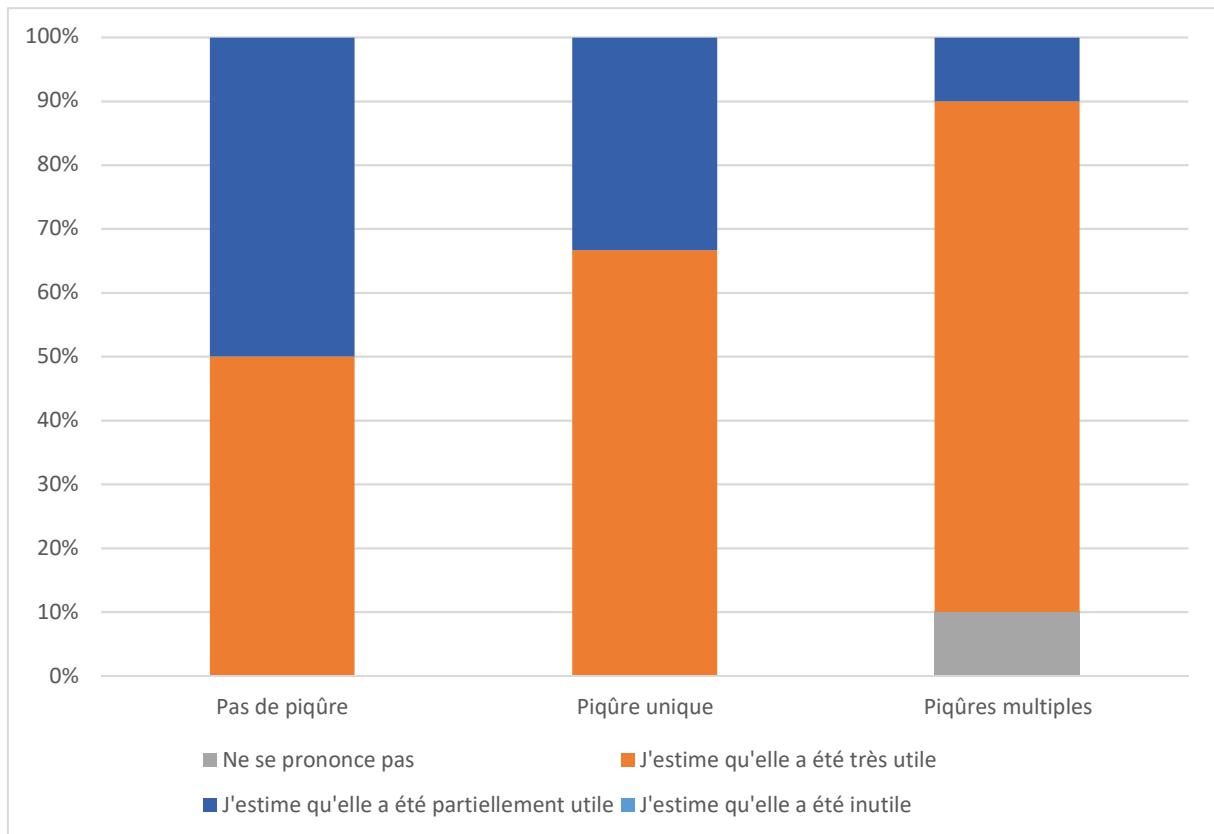
Il est ressorti des réponses à la seconde question, que les patients portaient un regard nettement positif sur leur immunothérapie, avec 70% d'entre eux estimant qu'elle avait été très utile [Figure 10].



**Figure 10 : Perception de l'utilité de l'immunothérapie**

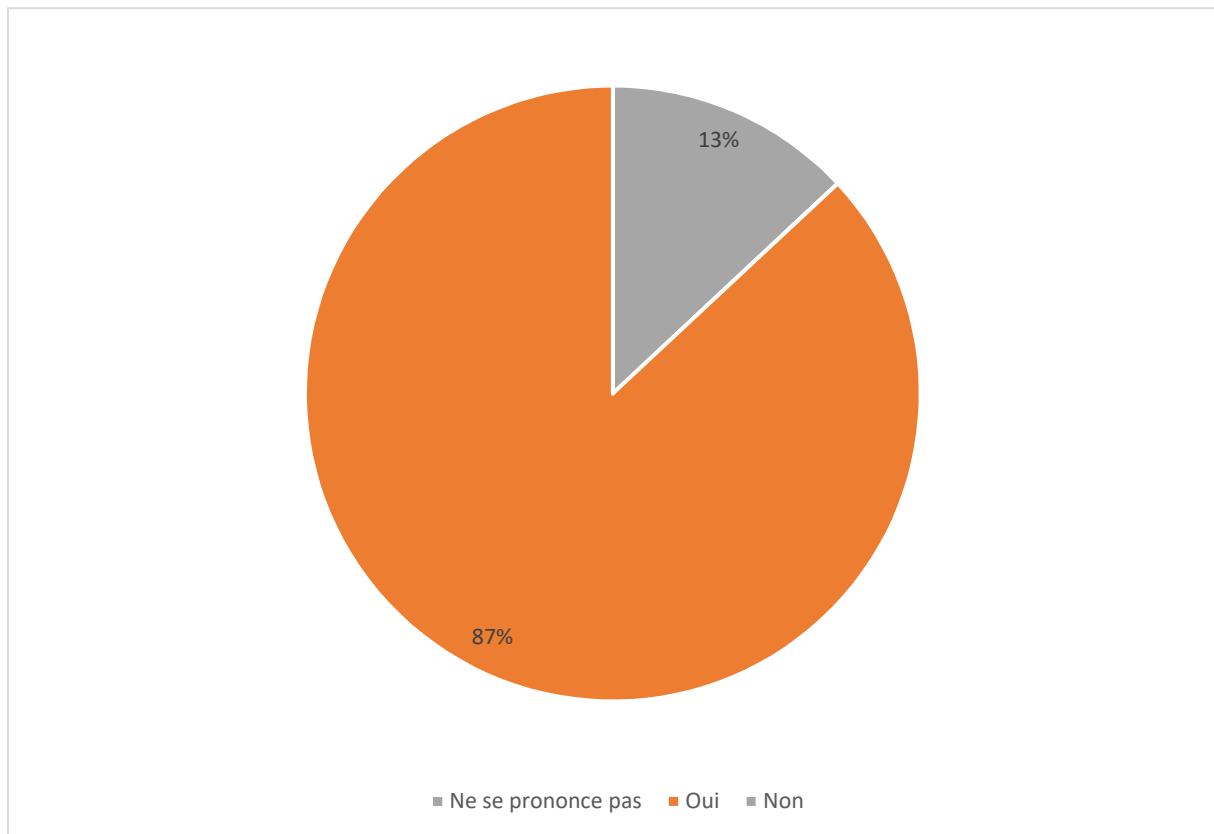
A l'instar de la question précédente, les patients ayant été piqués à de multiples reprises avaient tendance à exprimer une plus grande satisfaction (80%) que les patients repiqué une unique fois (66%) ou non repiqués (50%) [Figure 11].

Aucun des patients n'a exprimé une insatisfaction nette vis-à-vis de l'immunothérapie, et ce, même chez ceux en possession de médicaments d'urgence. Néanmoins, parmi les 6 patients ayant perçu une « utilité partielle » à l'immunothérapie, 3 d'entre eux étaient toujours en possession d'adrénaline auto-injectable.



**Figure 11 : Perception de l'utilité de l'immunothérapie en fonction du nombre de nouvelle piqûre**

La troisième question portait sur le choix qu'auraient pris les patients s'ils avaient dû prendre eux-mêmes la décision d'effectuer cette immunothérapie. Les patients interrogés ont unanimement répondu qu'ils réitéreraient le traitement si ce choix leur était à nouveau proposé, et ce quel que soit leur statut vis-à-vis du nombre de nouvelles piqûres ou de leur réaction à celles-ci [Figure 12].



**Figure 12 : Referiez-vous le traitement?**

### 3.3. Discussion

Parmi les 23 patients de notre étude, **19 (82.6%)** ont déclaré avoir été repiqués dans les années suivant l'arrêt du traitement, dont près de la moitié à de multiples reprises. Seuls **3 (15.7%)** ont présenté une nouvelle réaction systémique. Aucune de ces réactions n'a été plus sévère que la réaction initiale.

Nous avons surtout relevé des réactions de grade I (2/3) lors des récurrences, et aucune réaction sévère (grade III ou IV). Les deux réactions de grade I sont survenues après des piqûres d'abeilles. Elles n'ont toutefois pas été systématiques après chaque piqûre, laissant penser à des réactions dose-dépendantes (la dose injectée par piqûre d'abeille n'étant pas constante) ou en lien avec un phénomène toxique dû au nombre de piqûres simultanées. Les co-facteurs d'anaphylaxie éventuels lors de ces réactions n'ont pas pu être relevés.

Le délai de survenue de ces réactions après la fin d'ITS était très variable (1, 9 et 18 ans après), ne permettant pas de préjuger d'un délai spécifique dans la décroissance de son efficacité.

Le point fort de notre étude réside dans la longue durée de suivi (en moyenne **18.3 ans** après la fin de l'ITS) d'une population pédiatrique. De plus, cette population est issue d'une région où les facteurs de risque environnementaux d'exposition aux hyménoptères sont fortement représentés. Ainsi, le taux de repiqûre élevé induit par cette exposition nous a donné un aperçu de leur tolérance immunologique en situation réelle.

Néanmoins, notre étude, présente comme principale faiblesse la petite taille de l'échantillon étudié, pouvant s'expliquer par de nombreux perdus de vue au fil des années. De plus, son aspect rétrospectif entraîne un certain nombre de biais. Un biais d'échantillonnage d'une part, les patients ayant présenté les réactions les plus sévères auraient pu être plus incités que d'autres à participer à l'étude. Ainsi, le taux élevé de réexposition au venin a pu être surestimé par une plus grande participation de patients inquiets de leur état de santé et/ou ayant présenté des réactions à l'issue d'une piqûre. D'autre part, la longue durée de suivi a pu être responsable d'un biais de mémoire, modifiant ainsi les réponses au questionnaire (nombre de piqûre, nature de l'insecte, intensité de la réaction...).

Parmi les études observant le devenir des patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères, seules 4 ont évalué l'efficacité de l'immunothérapie spécifique aux venins chez l'enfant sur le long terme. Le critère de jugement principal pour évaluer cette efficacité était alors une absence de réaction clinique après nouvelle piqûre [**Tableau VII**].

Equipe	Patients (n)	Âge moyen en début d'ITS (années)	Durée moyenne d'ITS (années)	Période après ITS (années)	Patients repiqués (n)	Réaction systémique (n)
Golden et al. (2004)	163	8.3	3.5	18 ±5 (1 – 23)	64 (39%)	2 (3%)
Stritzke and Eng (2013)	83	9.2	3.6	7.7 (0.4 – 15.9)	45 (56%)	6 (13%)
Ertoy Karagol et al. (2014)	22	10±3.9	5	8.4 (0.3 – 11)	6 (27.3%)	1 (17%)
Fielder et al. (2016)	40	9.3	3.1	13 (5 – 21)	20 (50%)	6 (30%)
<b>Moyenne</b>	<b>77</b>	<b>9.2</b>	<b>3.8</b>	<b>11.8</b>	<b>33.75 (44%)</b>	<b>3.75 (11.1%)</b>

**Tableau VII : Résumé des études s'intéressant au devenir à long terme des enfants ayant bénéficié d'une ITS aux venins**

En 2004, l'équipe de Golden et al. (9) comparé l'évolution sur le long terme d'enfants allergiques aux hyménoptères, avec et sans immunothérapie. L'étude retrouvait une différence significative concernant la survenue de réaction systémique après repiquêre (17% soit 19 patients sur 111 dans le groupe non désensibilisé, contre 3% dans le groupe désensibilisé, soit 2 patients sur 64).

Dans les deux groupes, la récidence de réactions systémiques était plus marquée chez les patients ayant présenté des réactions initiales modérées à sévères (32% chez les patients non traités et 5% chez les patients traités) que chez ceux ayant présenté des réactions cutanées généralisées (13% dans le groupe non traité et aucun dans le groupe traité).

Outre ce résultat, cette étude avait permis d'observer une durée de protection accordée par l'immunothérapie plus important que chez les patients adultes (notamment sur des piqûres survenues 10 à 20 ans après la fin de l'ITS). Toutefois, près de la moitié des piqûres relevées ont été signalées dans les 10 premières années suivant la fin de l'ITS.

Les autres études, menées par Strizke et Eng, en 2013 (16), Ertoy Karagol et al. en 2014 (28) et Fielder et al. (31) en 2016, retrouvent des résultats relativement similaires.

Ces quatre études, toutes monocentriques, ne sont pas comparables en tout point, de par leur grande hétérogénéité de taille d'échantillons, de différences de méthodologie, de durées de suivi ou encore de différences concernant les facteurs de risque liés au milieu de vie.

À l'instar de notre étude, elles sont soumises à un grand nombre de biais, notamment des biais de sélection et de mémoire.

L'évolution naturelle de l'allergie au venin d'hyménoptère étant par ailleurs naturellement favorable chez l'enfant (contrairement à l'adulte), il peut s'avérer difficile d'évaluer le bénéfice isolé de l'immunothérapie. Son effet à long terme semble plus probant et interprétable pour des réactions systémiques modérées à sévères. L'inclusion dans ces études d'enfants ayant présenté des réactions initiales plus légères doit donc faire relativiser les résultats obtenus à l'issue de leur suivi.

Notre critère de jugement de l'efficacité de l'immunothérapie étant soumis à l'occurrence d'une nouvelle piqûre, cela rend son évaluation particulièrement imprévisible. Cet aspect accidentel et non reproductible (les tests de provocation aux piqûres d'hyménoptères étant non éthique en Europe, à fortiori en population pédiatrique) rend la constitution d'échantillon suffisamment significatif d'autant plus difficile.

Cette contrainte se voit renforcée par le nombre de patients perdus de vue, en partie attribuable à la longueur du suivi.

Outre les biais déjà cités, le risque d'erreur quant à l'identification de l'hyménoptère en cause lors des piqûres suivant l'immunothérapie n'est pas à écarter, et peut être à l'origine d'une discordance avec les résultats biologiques. De plus, les patients apiculteurs peuvent être amenés

à élever différentes espèces d'abeille, parfois très différentes sur le plan de leur venin d'*Apis mellifera*, pouvant alors modifier les résultats obtenus lors des tests allergologiques.

Ces patients sont soumis à une exposition saisonnière allant de Février à Septembre, avec une exposition maximale entre Juin et Août. L'interprétation de leurs tests allergologiques est alors dépendante de la période de l'année où ceux-ci sont réalisés.

Il apparaît également que l'exposition aux hyménoptères reste très hétérogène selon le territoire étudié. Cela pourrait expliquer certaines différences observées dans les études, et même influencer les pratiques des allergologues concernant la décision de mise en route d'une immunothérapie (parfois non pratiquée en zone fortement urbaine).

Afin de corriger le facteur limitant essentiel, c'est-à-dire le nombre de patients inclus, une étude multicentrique détaillant le milieu de vie des individus étudiés pourrait être plus représentative du devenir réel de ces enfants traités par immunothérapie. Ce type d'étude permettrait de s'affranchir du biais de sélection lié à la migration des patients à distance de leur suivi. Elle se heurterait cependant aux différences de pratiques des allergologues.

Dans notre étude, nous retrouvons finalement des résultats similaires à ceux des études précédentes en ce qui concerne la proportion de réaction systémique survenue lors d'une nouvelle piqûre (**15.7%** contre 11.1% en moyenne).

Nous retrouvons cependant un taux de récurrence de piqûre supérieur (**82.6%** contre 44% en moyenne). Cette différence peut s'expliquer par la durée de suivi globalement plus longue : **18.3 ans** en moyenne (3 – 32) contre 11.8 ans en moyenne (0.3 – 23) dans les études précédentes, mais aussi, par la participation d'une population globalement estimée « à risque » (**74%**), soit par leur milieu de vie essentiellement rurale ou par une exposition professionnelle (apiculture, agriculture...).



Ces résultats suggèrent que cette protection perdure dans le temps et ce même en l'absence d'exposition régulière. Nous avons observé une absence de réaction clinique chez des patients piqués plusieurs fois à plusieurs années d'intervalle. Il semblerait tout de même que les expositions répétées jouent un rôle de protection, notamment chez les patients apiculteurs.

À l'instar des autres études menées en population adulte et pédiatrique, nous retrouvons un nombre de récurrence de réaction systémique plus important survenue après des piqûres d'abeilles. Cependant, le faible nombre de patients ayant réagi (respectivement 2 et 1) doit nous faire nuancer ce résultat.

Enfin, nous pouvons constater que la durée d'ITS dans ces études (45,6 mois en moyenne) et la nôtre (36.6 mois) est globalement plus faible que celle couramment admise de 5 ans chez l'adulte. Toutefois, cela ne semble pas impacter l'efficacité de l'immunothérapie sur le long terme.

Avec près de 75% des patients interrogés vivant toujours dans un milieu à risque (zone rurale ou apicole, profession exposée...), cela nous conforte dans l'idée que l'environnement joue un rôle capital dans le choix de l'indication de l'immunothérapie.

Nous avons également observé qu'un faible nombre de patients (22%) possédait toujours des médicaments d'urgence. Or, même si le taux de récurrence de réaction systémique reste faible, le fort taux de repiqûre (82%) et la forte proportion de milieux ou d'activités à risque (74%) doivent nous faire poser la question de la légitimité de la non reconduite de ces traitements d'urgence, notamment de l'adrénaline auto-injectable. Par exemple, la seule patiente ayant récidivé une réaction de grade II après son ITS n'avait pas reçu d'adrénaline lors de sa réaction, bien que celle-ci aurait pu le justifier. Quelles que soient les pratiques, la prescription d'adrénaline auto-injectable reste toujours l'objet d'une éducation thérapeutique adaptée et répétée.

Concernant l'intérêt du suivi des IgE spécifiques et des IgG4, le faible nombre de patients et le caractère parcellaire des données recueillies limitent fortement nos interprétations.

Nous avons constaté qu'une diminution du taux d'IgE spécifiques pour atteindre un taux inférieur à 0.1kUA/L n'était associé à la survenue d'aucune récurrence de réaction systémique (0/5). Une diminution de celles-ci mais avec la persistance d'un taux supérieur à 0.1 kUA/L était associé à la survenue de 3 réactions systémiques sur les 11 patients concernés (soit un taux de 27%). Cependant, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre une augmentation du taux d'IgE spécifiques au cours de l'ITS et la survenue de récurrence de réaction systémique (0/2). Ces résultats semblent concorder avec ceux obtenus dans les autres types de désensibilisation (notamment dans le domaine de l'allergie alimentaire), où l'évolution des IgE spécifiques semble prédictive de la récurrence d'une réaction clinique.

Pour les IgG4 spécifiques, leur diminution au cours de l'ITS semble plus souvent associée à la récurrence de réactions systémiques en cas de nouvelle piqûre (2/4, soit 50%). En cas d'augmentation en fin d'ITS, ce taux de récurrence passe à 11% (1/9).

Le faible intérêt du suivi de ces marqueurs dans l'allergie aux venins renforce l'intérêt sur porté au TAB dans l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie.

L'hypothèse initiale de notre étude consistait à supposer qu'un patient ayant présenté une réaction clinique lors d'une nouvelle piqûre après la fin de l'ITS aurait eu un TAB positif. Inversement, un patient n'ayant pas réagi lors d'une nouvelle piqûre aurait un TAB négatif.

La corrélation entre le résultat du TAB et l'histoire clinique s'est montrée totalement probante pour un patient, non prouvée pour deux patients (non repiqués), et discutable pour trois d'entre eux.

Chez un des patients, nous avons obtenu un TAB positif malgré une absence de réaction lors de nouvelles piqûres, ne permettant pas de conclure sur son statut allergique (discordance de résultat ou modification de la sensibilité des basophiles après les piqûres). Dans ce cas, il

aurait été intéressant de pouvoir comparer un TAB avant ces piqûres, pour observer une éventuelle modification. L'identification des hyménoptères responsables lors de ces piqûres peut également être sujette à questionnement.

Le second résultat discordant concerne un patient apiculteur, chez qui le TAB s'est avéré légèrement positif pour la solution pure, en absence de réactivité clinique, malgré des piqûres nombreuses et souvent simultanées. Bien que l'interprétation du CD<sub>sens</sub> et de l'AUC ne soit pas standardisé dans cette indication, leur faible valeur laisse suggérer une faible sensibilité globale des basophiles chez ce patient. Chez ce patient, le taux très élevé d'IgG4 suggère tout de même une persistance d'une tolérance entretenue par les piqûres répétées et régulières.

Enfin, nous avons conclu à un résultat négatif pour le troisième (lui aussi apiculteur et ayant récidivé une réaction de grade I lors de piqûres simultanées), sur une augmentation isolée du CD<sub>max</sub> sur une dilution. Toutefois, la valeur du CD<sub>sens</sub> et de l'AUC, légèrement plus élevée, pourrait suggérer une persistance de sensibilisation pour de hautes doses de venin. Toutefois, il n'est pas non plus exclu que cette réaction clinique survenue ne soit pas de nature allergique mais toxique, en lien avec la très haute dose de venin reçue.

Chez ces deux patients apiculteurs, les examens ont été réalisés en début de période d'hivernage des ruches, soit 3 mois après la saison de récolte. Dans cette population particulièrement exposée, il pourrait être intéressant d'évaluer l'évolution du TAB au cours de la saison d'apiculture.

Concernant les 2 patients non repiqués, la négativité de leur TAB pourrait suggérer une protection et donc une absence de réactivité clinique en cas de nouvelle piqûre, sans que l'on puisse l'affirmer. Afin de statuer sur l'intérêt prédictif du TAB, il serait intéressant de reproduire l'examen chez ces patients après une nouvelle piqûre afin de déceler une éventuelle modification par rapport au premier examen et de le comparer à la réaction clinique du patient.

En dépit de la pertinence statistique limitée engendrée par la petite taille de notre échantillon, nous sommes en mesure de faire ressortir certaines informations.

Un TAB positif en l'absence de réactivité clinique pourrait laisser suggérer une sensibilisation persistante et un risque de réaction systémique théorique. Il est possible que ce risque soit accrue par des piqûres successives (expliquant l'absence de réaction clinique initiale) ou par l'injection de hautes doses de venins.

Nous nous sommes également intéressés au ressenti des patients vis-à-vis de leur allergie, à distance de leur immunothérapie. En effet, celle-ci a pour but principal d'éviter une réaction grave au patient, mais également un rôle secondaire à jouer dans sa qualité de vie, pouvant par exemple être impactée par la possession de traitements d'urgences, la limitation de certaines activités de loisir ou professionnelles ou encore dans leurs relations sociales.

Nos résultats orientent vers un ressenti positif des patients à propos de leur allergie, témoignant d'un faible impact psychologique et social de celle-ci pour la majorité d'entre eux. Il est toutefois à soulever que le nombre de piqûre n'ayant pas entraîné de réaction est un facteur déterminant pour conforter les patients dans un sentiment de protection accordée par l'immunothérapie. Par extension, la possession de traitement pouvait également être interprétée comme une manifestation indirecte d'anxiété.

Ces réponses sont nuancées par un biais de sélection de part une participation potentiellement plus importante de patients se sentant toujours concernés par leur allergie, ou intéressés par le devenir de leur ITS.

Concernant la perception de l'utilité de l'immunothérapie, celle-ci consistant en des injections répétées, et donc des gestes potentiellement douloureux et anxiogènes, son bénéfice relatif aurait pu être perçu négativement. Or, la majorité des patients interrogés ont attribué une utilité à minima partielle au traitement, et ce même en l'absence de mise à l'épreuve de son efficacité par une ou plusieurs piqûres.

Le choix du traitement ayant été le fruit d'une décision parentale, nous nous sommes également intéressé au regard porté à posteriori par les patients sur celle-ci. Leurs réponses, confortant celles aux questions précédentes, se prononçaient alors unanimement en faveur du traitement.

## **Conclusion**

L'allergie au venin d'hyménoptère représente le seconde cause d'anaphylaxie chez l'enfant. Bien que rarement létale à cet âge, celle-ci peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie de par l'aspect imprévisible des piqûres et de l'anxiété liée aux possibles réactions allergiques.

L'immunothérapie est la seule option thérapeutique qui permet d'obtenir une protection vis-à-vis des réactions systémiques sévères en cas de nouvelle piqûre. Toutefois, celle-ci a pu montrer ses failles dans d'autres domaines de l'allergologie (notamment dans le domaine de l'allergie alimentaire) en cas d'arrêt d'exposition régulière à l'allergène. La durée de la protection accordée par l'immunothérapie au venin revêt alors un caractère d'importance pour ces patients devenus adultes.

Notre étude apporte des données complémentaires rassurantes sur l'efficacité de l'ITS aux venins d'hyménoptères en population pédiatrique. En effet, nous avons constaté que, tous délais confondus, 16 patients sur 19 repiqués (soit 84.2%) n'ont pas présenté de réaction systémique. Nous avons retrouvé un taux de repiqûre de 82.6% sur une période de suivi moyenne de 18.3 ans après la fin de l'ITS. En comparaison, les études similaires retrouvaient un taux de protection moyen de 89%, sur une durée moyenne de suivi de 11 ans, avec toutefois un taux de repiqûre plus faible à 44%.

Nous avons également relevé un ressenti globalement favorable des patients au regard de leur antécédent d'allergie et de l'immunothérapie dont ils ont bénéficié. De plus, ceux-ci semblent en accord avec le choix de leurs parents d'avoir opté pour une ITS, malgré les contraintes que peut représenter cette technique.

Malgré le faible échantillon de notre cohorte, il semble que la diminution des IgE spécifiques à un taux inférieur à 0.1 kUA/L au cours de l'ITS laisse préjuger de l'absence de récurrence de réaction systémique.

Parallèlement, la diminution des IgG4 spécifiques au cours de l'ITS semble être associée à un plus grand nombre de récurrence de réaction systémique. Leur augmentation au cours de cette période semble quant à elle de meilleur pronostic (respectivement 50% et 11% de réaction).

Enfin, les résultats des tests d'activation des basophiles à distance de l'arrêt de l'ITS montrent des réactivités cellulaires globalement peu élevées. Ces résultats semblent nous orienter vers une faible probabilité de réaction clinique intense en cas de réexposition accidentelle au venin, et de fait une persistance de la protection octroyée par l'immunothérapie.

Ces conclusions sont préliminaires et doivent être renforcées par d'autres études prospectives s'intéressant aux modifications des marqueurs d'activation des basophiles au cours d'une immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères.

Le TAB pourrait ainsi s'avérer utile pour personnaliser la prise en charge des patients à distance de leur immunothérapie en évaluant la possibilité de nouvelle réaction allergique, notamment chez les sujets les plus à risque du fait de leurs comorbidités, leur environnement ou la sévérité initiale de leurs réactions.

Clermont-Ferrand, le

Pierre CLAVELOU  
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le

Bertrand Evrard  
Le Président du Jury

17/03/2022

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Bertrand Evrard, written over the typed name and date.

Service d'Immunologie Biologique  
Centre de Biologie - 3ème étage  
C.H.U.G. Montpied  
58 rue Montalembert  
63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1  
Tél.: 04 73 75 06 33 - Fax : 04 73 75 06 37

## Annexes

**Annexe I:** Composition des venins d'hyménoptères – tiré du livre « Allergologie pédiatrique »

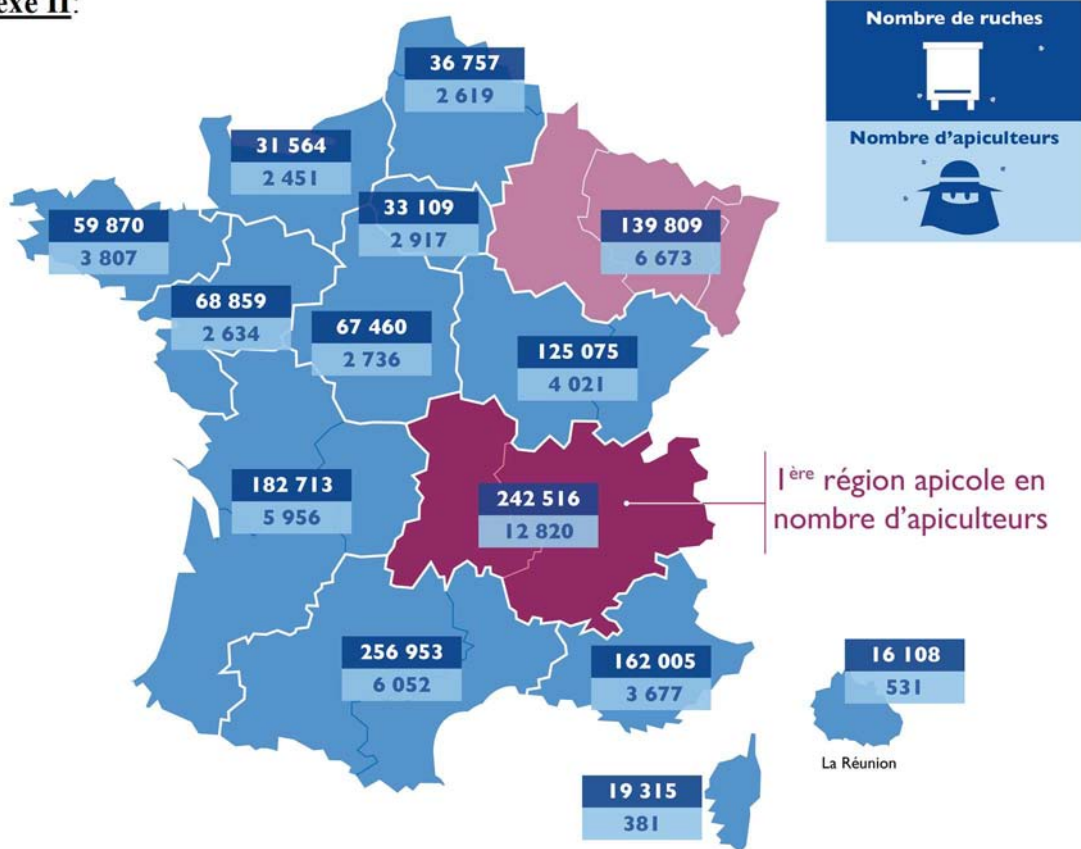
de Jean Paupe et Pierre Sheinmann (35)

TABLEAU 24-I. — COMPOSITION DES VENINS D'HYMÉNOPTÈRES  
(A = antigène).

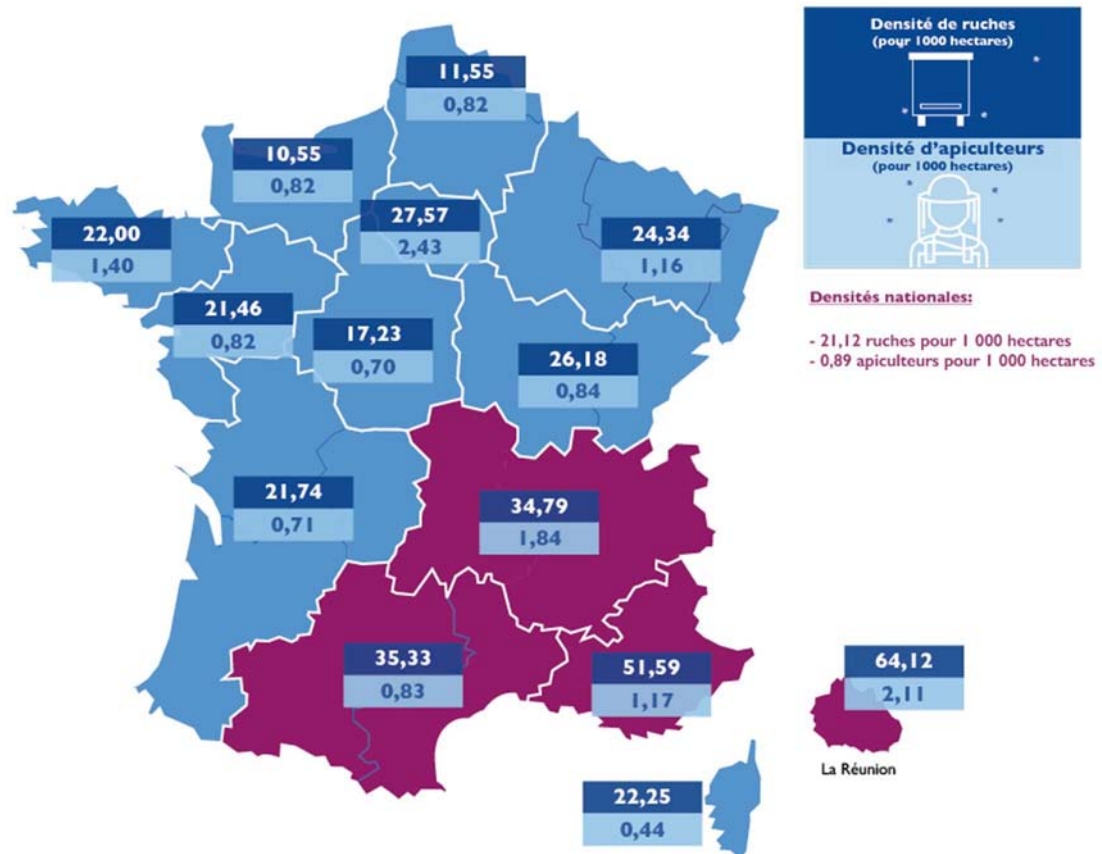
	<i>Abeille</i>	<i>Guêpe vespula</i>	<i>Frelon</i>
<i>Amines vasoactives</i>			
Histamine	+	+	+
Sérotonine	—	+	+
Acétylcholine	—	—	+
Dopamine	+	+	+
Ephédrine	—	+	+
Noréphédrine	+	+	+
<i>Enzymes</i>			
Phospholipase A	A	A	A
Phospholipase B	—	A	A
Hyaluronidase	A	A	A
Phosphatase acide	A	A	A
Cholinestérase	—	+	—
Histidine décarboxylase	—	+	—
N-Gly-Pro-aryl-amidase	A	(A)	(A)
Protéases	+	+	+
Glucidases	+	+	+
Lipases	+	+	+
<i>Polypeptides et protéines</i>			
Bradykinine	—	+	+
Apamine	+	—	—
Mellitine	A	—	—
Minimine	+	—	—
Antigène 5	—	A	A
Antigène HMW	A	—	—
MCD peptide	+	—	—
Cardiopep	+	—	—



**Annexe II:**



Source : Résultats de la déclaration des ruchers de 2018, DGAL



Source : Résultats de la déclaration des ruchers de 2018, DGAL

**Annexe III:**

<b>Stade</b>	<b>Signes cliniques</b>
I	Sensation de malaise général, d'anxiété  Urticaire, œdème étendu
II	Un ou plusieurs signes du stade I associé(s) à au moins un signe parmi :  - Oppression thoracique, malaise général  - Urticaire ou angioœdème généralisé  - Diarrhée, douleurs abdominales, nausées ou vomissements
III	Un ou plusieurs signes du stade II associé(s) à au moins un signe parmi :  - Malaise général avec état confusionnel  - Dyspnée, dysphonie, dysphagie ou signe d'œdème laryngé
IV	Un ou plusieurs signes du stade III associé(s) à au moins un signe parmi :  - Détresse respiratoire sévère, cyanose  - Hypotension artérielle, arrêt cardiaque  - Perte de connaissance
<b>Annexe III</b> : Classification des réactions allergiques aux piqûres d'hyménoptères selon Müller (49)	

**Annexe IV :**

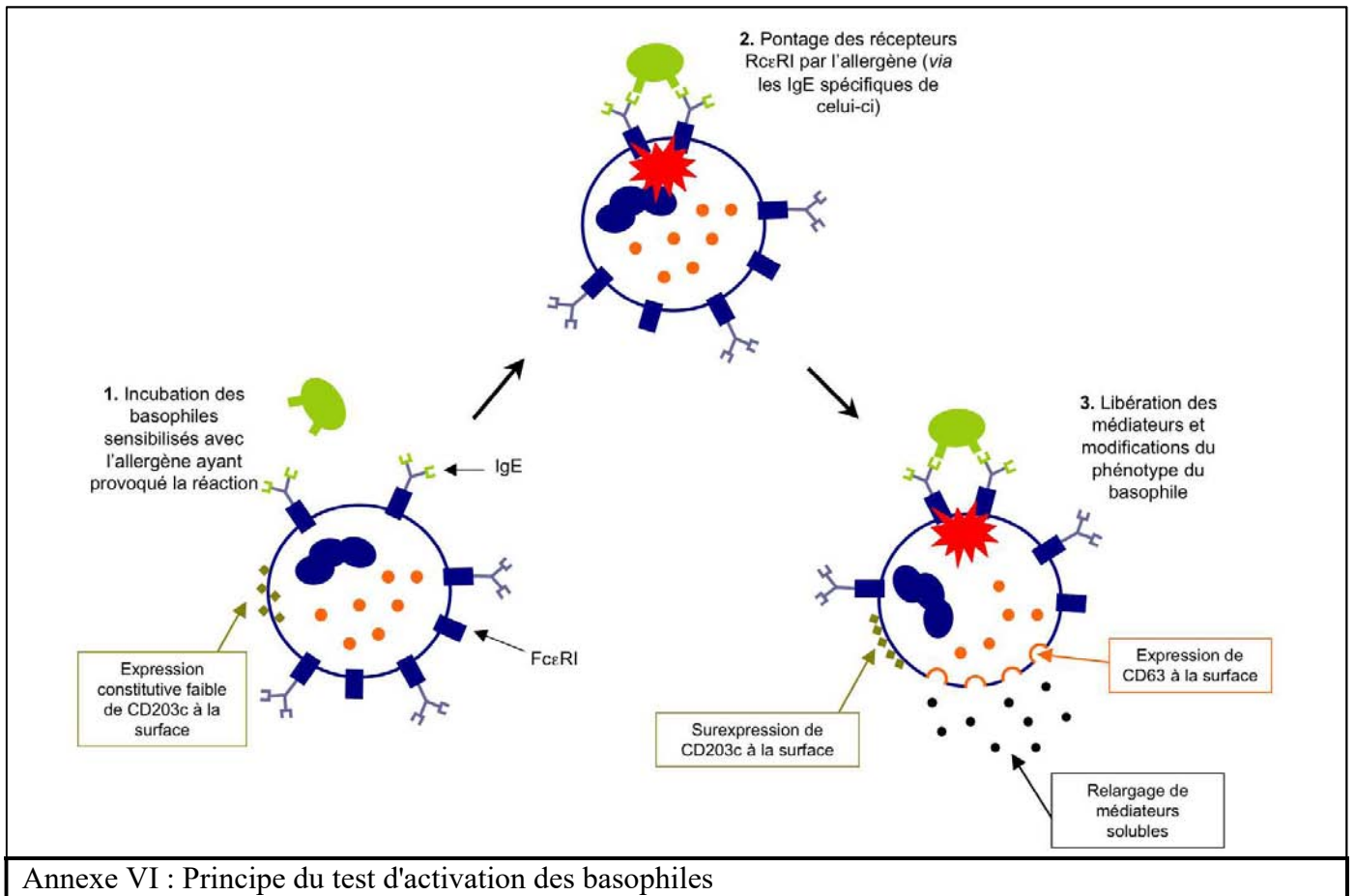
<b>Mesures de prévention des piqûres d'hyménoptères</b>
Savoir identifier les hyménoptères, leurs nids et les zones d'apicultures
Port de chaussures fermés et de vêtements couvrant lors des activités et périodes à risque
Proscrire les parfums et cosmétiques odorants
Eviter les mouvements brusques ou agressifs à proximité des insectes ou de leur nid
Eviter les vêtements de couleur vive
Eviter la consommation de produits sucrés ou d'alcool lors des activités extérieurs

**Annexe V :**

Principaux allergènes recombinants des venins d'hyménoptères (34,36,37)

<i>Espèce</i>	<i>Allergène</i>	<i>Protéine</i>	<i>Fréquence de sensibilisation</i>	
<i>Apis mellifera</i>	Api m1	Phospholipase A2	57-97%	
	Api m2	Hyaluronidase	46-52%	
	Api m3	Phosphatase acide	50%	
	Api m4	Melitine	23%	
	Api m5	Dipeptidylpeptidase IV	58-60%	
	Api m7	CUB serine protéase		
	Api m8	Carboxylesterase		
	Api m10	Icarapine	52-62%	
	<i>Vespula vulgaris</i>	Ves v1	Phospholipase A1	33-54%
		Ves v2	Hyaluronidase	
Ves v3		Dipeptidylpeptidase IV		
Ves v5		Antigène 5	84-100%	
<i>Polistes dominulus</i>	Pol d1	Phospholipase A1		
	Pol d5	Antigène 5	69-72%	

## Annexe VI :



Annexe VI : Principe du test d'activation des basophiles

## Annexe VII :

### Questionnaire sur l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères :

Personne remplissant le questionnaire :

- Patient et/ou Parent

#### **I – Antécédents**

- 1) Avez-vous des antécédents médicaux spécifiques (Cardiovasculaire, pneumologique, mastocytose) ? Depuis quelle année ?

*R : Choix libre : texte + seconde case pour l'année*

- 2) Avez-vous d'autres allergies connues ? Si oui, la(es)quelle(s) ?

*R : Choix multiples : Allergie cutanée ; Allergie respiratoire ; Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Aucune*

*Si réponse cochée, faire apparaître une case de texte pour préciser*

#### **II – Réaction initiale**

- 3) Quelle était la réaction initiale après piqure d'hyménoptère qui vous a conduit à consulter pour allergie aux venins ?

*R : 5 propositions, choix simple :*

- *Œdème ou rougeur locale*
- *Stade 1 : Urticaire généralisée, anxiété*
- *Stade 2 : Stade 1 associé à un œdème ou oppression thoracique ou nausées ou manifestations digestives*
- *Stade 3 : Stade 1 ou 2 associé à des manifestations respiratoires ou une fatigue intense ou une confusion*
- *Stade 4 : Stade 1, 2 ou 3 associé à une perte de connaissance ou chute de tension (objectivée lors d'une prise en charge médicale)*

4) Quel était le type d'insecte identifié comme étant à l'origine de la piqûre ?

*R : Menu déroulant : Abeille, Guêpe vespula, Guêpe poliste, Frelon, Je ne sais pas*

### **III – Immunothérapie**

5) En quelle année avez-vous débuté l'immunothérapie par injections ?

*R : Choix libre : nombre*

6) A quel venin avez-vous été désensibilisé ?

*R : Menu déroulant : Abeille, Guêpe vespula, Guêpe poliste, Frelon*

7) Combien de temps a duré l'immunothérapie par injections ?

*R : Menu déroulant : Moins de 1 an, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans.*

### **IV – Informations personnelles**

8) Actuellement, prenez-vous des médicaments au long cours ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

9) Si oui, le(s)quel(s) ?

*R : Choix libre : texte*

10) Actuellement, avez-vous toujours avec vous des médicaments d'urgence en cas de piqûre ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

11) Si oui, le(s)quel(s) ?

*R : Choix multiples : Anti-histaminiques (ex : Cetirizine, Desloratadine, Hydroxyzine...) ; Corticoïdes (ex : Prednisolone, Prednisone...) ; Bronchodilatateur (ex : Salbutamol...) ; Adrénaline (ex : Anapen, Epipen, Jext...)*

12) Vivez-vous actuellement en milieu rural (commune de moins de 2000 habitants) ou urbain ?

*R : Choix simple : Plutôt rural ou plutôt urbain*

13) Vivez-vous, à votre connaissance, à proximité (moins de 1 km) d'une zone d'apiculture ?

*R : Choix simple : Oui, Non, Je ne sais pas*

14) Êtes-vous en contact de façon régulière avec des abeilles ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

15) Êtes-vous en contact de façon régulière avec des guêpes ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

## **V – Evolution**

16) Avez-vous à nouveau été piqué par un hyménoptère depuis la fin de l'immunothérapie spécifique à celui-ci ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

17) Si oui, combien de fois ? (si plus de 5 piqûre, détailler en section « commentaires »)

*R : Choix libre : chiffre (si possible, reposer les questions 18, 19, 20 et 21 le nombre de fois indiqué en précisant « 1<sup>ère</sup> piqûre, 2<sup>ème</sup> piqûre... »)*

18) Approximativement combien de temps après ?

*R : Menu déroulant : Moins de 1 an, entre 1 et 5 ans, entre 5 et 10 ans, plus de 10 ans*

19) Quelle a été la réaction ?

*R : Idem que question 3*

20) Avez-vous eu la nécessité d'avoir recours à un traitement d'urgence ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

Si oui, le(s)quel(s) ?

*R : Choix multiples : Anti-histaminiques (ex : Cetirizine, Desloratadine, Hydroxyzine...); Corticoïdes (ex : Prednisolone, Prednisone...); Bronchodilatateur (ex : Salbutamol...); Adrénaline (ex : Anapen, Epipen, Jext...)*



21) Vous percevez-vous toujours « allergique » vis-à-vis des piqûres d'insectes ?

*R : Choix simple : Je ne me perçois plus du tout allergique ; Je ne me perçois quasiment plus allergique ; Je me perçois faiblement allergique ; Je me perçois modérément allergique ; Je me perçois très allergique*

22) Considérez-vous que la désensibilisation réalisée durant votre enfance ait été utile ?

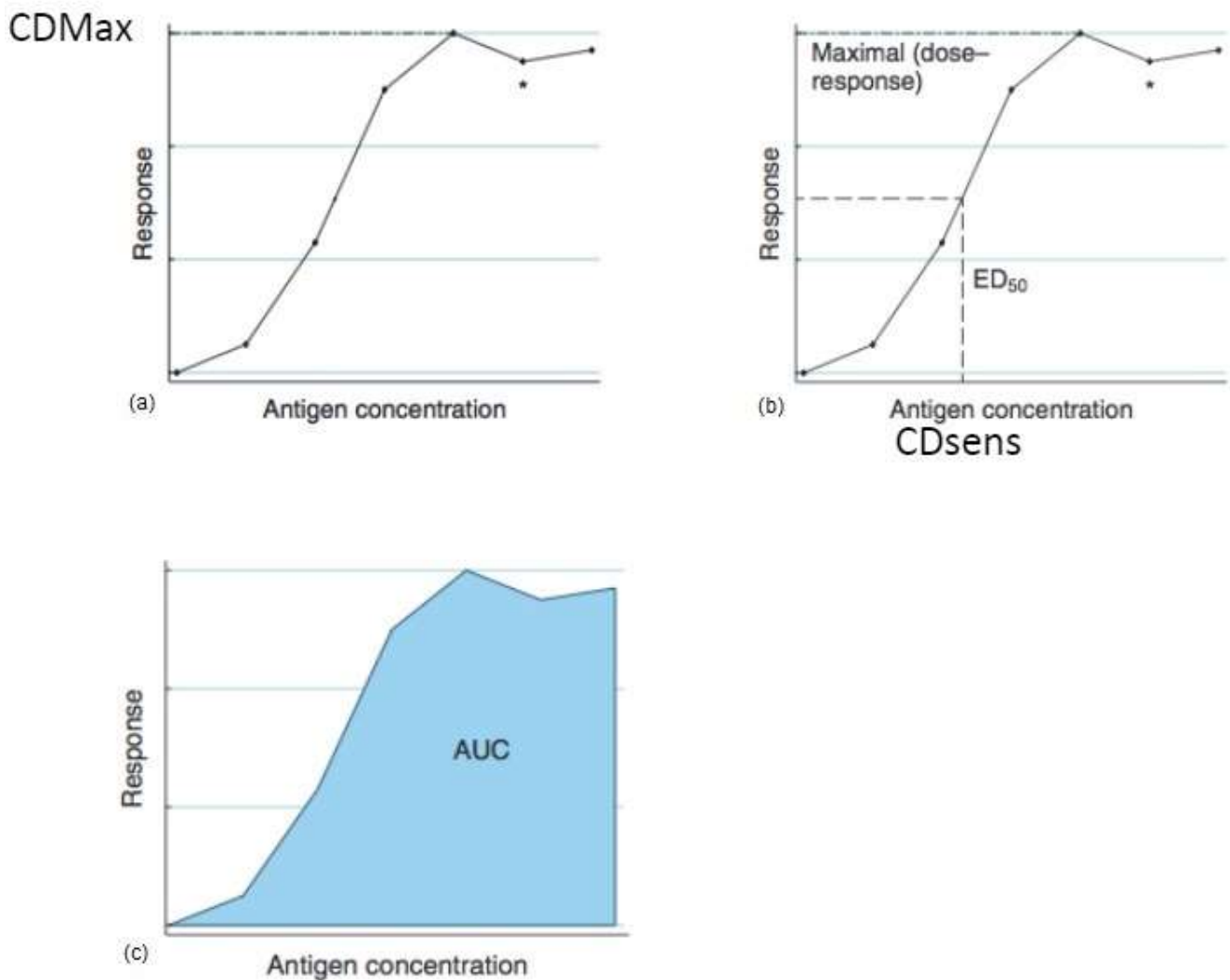
*R : Choix simple : J'estime qu'elle a été très utile ; J'estime qu'elle a été partiellement utile ; J'estime qu'elle a été faiblement utile ; J'estime qu'elle a été inutile*

23) Si vous aviez le choix aujourd'hui, referiez-vous cette désensibilisation ?

*R : Choix simple : Oui ou Non*

24) Commentaires libres (300 caractères environ)

### Annexe VIII :



Caractéristiques des courbes dose-réponse des basophiles (118). **(a)** La concentration de réponse maximale (ou CDmax) correspond au pourcentage maximal de réactivité des basophiles. **(b)** L'ED<sub>50</sub> (pour « effective dose at 50% ») correspond à la moitié de la réaction maximale des basophiles (CDmax). Le CDsens correspond à l'inverse de la concentration d'antigène nécessaire pour obtenir l'ED<sub>50</sub> et renvoi à la sensibilité des basophiles. **(c)** L'aire sous la courbe (« area under the curve » ou AUC), permet de prendre en compte la réactivité des basophiles pour l'intégralité des concentrations d'antigène. Cette méthode d'analyse regroupe la sensibilité du CDmax et la spécificité du CDsens.

## **Bibliographie**

1. Brown TC, Tankersley MS. The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* déc 2011;107(6):463-70; quiz 471.
2. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* avr 2018;73(4):744-64.
3. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2008;8(4):330-7.
4. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* août 1999;29(8):1069-74.
5. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy.* nov 1994;24(11):1010-5.
6. Pédrone G, Lasbeur L, Thélot B. Accidents dus aux hyménoptères : recours aux urgences 2004–2012 et mortalité 2000–2010, France métropolitaine. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 sept 2014;62:S253.
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.* sept 1992;90(3 Pt 1):331-4.
8. Settipane GA, Boyd GK. Prevalence of bee sting allergy in 4,992 boy scouts. *Acta Allergol.* août 1970;25(4):286-91.
9. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med.* 12 août 2004;351(7):668-74.
10. Golden DBK, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* janv 2017;118(1):28-54.
11. Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P. L'allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.
12. Roussel C. Dernières recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : actualisation des connaissances. *Revue Française d'Allergologie.* 1 juin 2020;60(4):192-4.
13. Adib-Tezer H, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: Sensitization and immunotherapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2018;16(10):1228-47.
14. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* oct 2014;69(10):1397-404.

15. Robbins K, Wood R. Provoking Allergens and Treatment of Anaphylaxis in Children and Adolescents: Data From the Anaphylaxis Registry of German-Speaking Countries. *PEDIATRICS*. 1 oct 2012;130:S18-9.
16. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*. août 2013;43(8):950-5.
17. Dupont P. Allergie au venin d'hyménoptères: Prescrire une trousse d'urgence! *Revue du Praticien - Medecine Generale*. 17 juin 2002;16:1055-9.
18. Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczoń I, Świebocka E, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mars 2016;116(3):225-9.
19. Amat F, Labbé A. Immunothérapie allergénique chez l'enfant et l'adolescent. *Revue Française d'Allergologie*. 1 oct 2020;60(6):554-8.
20. Müller U. Quand débiter et arrêter la désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? 2002;
21. Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 janv 2007;47:S25-31.
22. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1996;97(2):579-87.
23. Roussel C. Immunothérapie allergénique au venin de guêpe : influence de la dose d'entretien sur la réponse immunologique - *EM Premium*. 2015.
24. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. mai 1998;101(5):606-12.
25. Adelmeyer J, Pickert J, Pfützner W, Möbs C. Long-term impact of hymenoptera venom immunotherapy on clinical course, immune parameters, and psychosocial aspects. *Allergol Select*. 26 janv 2021;5:57-66.
26. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol*. 2018;9:2939.
27. Nachshon L, Goldberg MR, Katz Y, Levy MB, Elizur A. Long-term outcome of peanut oral immunotherapy-Real-life experience. *Pediatr Allergy Immunol*. août 2018;29(5):519-26.
28. Ertoy Karagol HI, Bakirtas A, Yilmaz O, Topal E, Arga M, Demirsoy MS, et al. Long-term follow-up of re-sting reactions in children with moderate to severe venom hypersensitivity. *Eur J Pediatr*. 1 juill 2015;174(7):891-6.
29. Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr*. sept 1985;107(3):367-71.

30. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med.* 6 déc 1990;323(23):1601-3.
31. Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F. Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines. *IAA.* 2017;172(3):167-72.
32. HYMÉNOPTÈRES - Encyclopædia Universalis [Internet]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hymenopteres/>
33. Netgen. Allergie aux venins d'hyménoptères : nouveautés diagnostiques et prise en charge. *Revue Médicale Suisse.* 2011.
34. Chabane H, Dzviga C, Lambert C, Sarrat A, Lefevre S, Vitte J, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 5 : allergie aux piqûres et morsures d'arthropodes et autres allergies ou pathologies. *Revue Française d'Allergologie.* 1 nov 2021;61(7):541-54.
35. Allergologie pédiatrique écrit par Jean Paupe et Pierre Scheinmann et Jacques Blic - Lavoisier-Médecine sciences. Flammarion; 1988.
36. Comte D, Petitpierre S, Bart P-A, Spertini F, Leimgruber A. [Hymenoptera venom allergy: new diagnostic tools and management]. *Rev Med Suisse.* 20 avr 2011;7(291):844-9.
37. de Graaf DC, Aerts M, Danneels E, Devreese B. Bee, wasp and ant venomics pave the way for a component-resolved diagnosis of sting allergy. *J Proteomics.* 6 mars 2009;72(2):145-54.
38. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy.* avr 1984;52(4):276-8.
39. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* nov 2005;60(11):1339-49.
40. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy.* sept 2011;41(9):1201-20.
41. Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 1 janv 2007;10(1):44-53.
42. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* nov 1996;77(5):423-7.
43. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2005;5(4):343-7.
44. ADA FRANCE - Fédération nationale - Apiculture [Internet]. Disponible sur: <https://www.adafrance.org/dvpt-apicole/apiculture-chiffres.php>

45. de la Torre-Morin F, García-Robaina JC, Vázquez-Moncholí C, Fierro J, Bonnet-Moreno C. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr)*. juin 1995;23(3):127-32.
46. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy*. avr 1983;38(3):195-200.
47. Vial-Dupuy A, Gaouar H, Pecquet C, Soria A. Prise en charge des piqûres d'hyménoptères. 2013;(6):3.
48. Patural M, Lambert C, Dzviga C. Diagnostic des allergies aux hyménoptères. Pour une mise à jour des recommandations de bonnes pratiques. *Revue Française d'Allergologie*. oct 2014;54(6):469-76.
49. Müller UR. *Insect Sting Allergy: Clinical Picture, Diagnosis, and Treatment*. G. Fischer; 1990. 204 p.
50. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med*. 12 août 2004;351(7):707-9.
51. Tan JW, Campbell DE. Insect allergy in children. *J Paediatr Child Health*. sept 2013;49(9):E381-387.
52. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2009;124(5):1047-54.
53. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol*. sept 1992;90(3 Pt 1):335-9.
54. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol*. sept 1988;82(3 Pt 1):370-81.
55. Pucci S, Mb B, Ms G, F B, Antonicielli. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. déc 1994;49(10).
56. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. déc 1997;100(6 Pt 1):760-6.
57. Ga S, Gj N, Gk B. Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *The Journal of allergy and clinical immunology*. sept 1972;50(3).
58. ANAPEN [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/anapen-17359.html>

59. Callegarin D, Francois S, Ethievant JL, Maudinas R, Collet E, Bonniaud P, et al. Intérêt du dosage de la tryptase basale pour l'exploration biologique d'une réaction d'anaphylaxie. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2018;58:293-4.
60. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2018;6(4):1368-72.
61. Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of Hymenoptera sting and age. *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología*. 1 févr 2007;17:65-9.
62. Lavaud F, Perotin J-M, Fontaine J-F. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères : comment faire la différence ? *Revue Française d'Allergologie*. avr 2010;50(3):132-6.
63. Zeleznick LD, Hunt KJ, Sobotka AK, Valentine MD, Tippett LO, Lichtenstein LM. Diagnosis of Hymenoptera hypersensitivity by skin testing with Hymenoptera venoms. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1977;59(1):2-9.
64. Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol*. déc 1985;76(6):803-7.
65. Royer B, Harraga S, Meyer J-P, Lustgarten V, Adessi B, Kantelip J-P, et al. Valeur diagnostique des prick-tests, des IgE spécifiques et du test de libération d'histamine pour le diagnostic de routine d'allergie aux hyménoptères. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2004;2(44):144-50.
66. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. juill 1998;28(7):834-8.
67. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostik der Hymenopterengiftallergie: aktuelle Konzepte und Entwicklungen mit besonderem Fokus auf die molekulare Allergiediagnostik. *Allergo Journal*. 1 mai 2017;26:33-50.
68. Valentine MD. Immunothérapie de l'allergie au venin d'hyménoptères. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 avr 1983;23(2):65-8.
69. Hayashi Y, Hirata H, Watanabe M, Yoshida N, Yokoyama T, Kakuta T, et al. Usefulness of specific-IgG4 to Hymenoptera venom in the natural history of hymenoptera stings. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):192-4.
70. Dzviga C, Matevi C, Bonniaud P, Lavaud F, Girodet B, Birnbaum J, et al. Survey on practice of venom immunotherapy in France. *Arch Med Sci*. 1 févr 2016;12(1):150-5.
71. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2010;126(3):477-480.e1-42.

72. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol.* nov 2000;123(3):268-74.
73. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy.* oct 2006;61(10):1220-9.
74. Lambert C, Vitte J, Sarda A, Dzvinga C. Évaluation des sensibilisations croisées aux venins d'hyménoptères et composants. *Revue Française d'Allergologie.* 1 avr 2014;54.
75. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep.* mars 2016;16(3):23.
76. Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* sept 1992;90(3 Pt 1):386-93.
77. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 août 2008;2008(404, Part 1):67-77.
78. Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol.* août 1999;104(2 Pt 1):411-8.
79. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* nov 2015;70(11):1393-405.
80. De Amici M, Barocci F, Caimmi S, Nespoli L, Licari A, Giuliani G, et al. Clinical use of basophil activation test in drug, food and hymenoptera venom allergies. *Minerva Pediatr.* avr 2019;71(2):209-17.
81. Nicaise-Roland P, Laugel M, Jaballah F, Kaci-Chaouche C, Deva-Nathan A, Chaisemartin LD, et al. Place du test d'activation des basophiles dans l'initiation de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères. 9 avr 2018;
82. Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy.* oct 2004;59(10):1110-7.
83. Ott H, Tenbrock K, Baron J, Merk H, Lehmann S. Basophil activation test for the diagnosis of hymenoptera venom allergy in childhood: a pilot study. *Klin Padiatr.* janv 2011;223(1):27-32.
84. Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):10-6.
85. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy.* nov 2005;60(11):1401-6.



86. Sainte-Laudy J, Touraine F, Cluzan D, Belle Moudourou F. Follow-Up of Venom Immunotherapy on Flow Cytometry and Definition of a Protective Index. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(4):243-50.
87. Dubois AE, van der Heide S. Basophil-activation tests in Hymenoptera allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* août 2007;7(4):346-9.
88. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy.* oct 2004;59(10):1102-9.
89. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM-N, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom.* mai 2007;72(3):196-203.
90. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy.* août 2000;30(8):1166-71.
91. Scherer K, Weber JM, Jermann TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV, et al. Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(2):122-32.
92. Scherer K, Bircher AJ, Heijnen IA. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2009;9(4):343-50.
93. Žitnik SEK, Vesel T, Avčin T, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol.* mars 2012;23(2):166-72.
94. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy.* sept 2011;41(9):1226-34.
95. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2000;105(6 Pt 1):1231-5.
96. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy.* nov 2003;58(11):1176-9.
97. Stock R, Fischer T, Aßmus K, Zoeller N, Ackermann H, Kaufmann R, et al. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). *World Allergy Organ J.* janv 2021;14(1):100496.
98. Kołaczek A, Skorupa D, Antczak-Marczak M, Kuna P, Kupczyk M. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Postepy Dermatol Alergol.* avr 2017;34(2):159-67.

99. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. déc 2005;60(12):1459-70.
100. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1992;89(2):529-35.
101. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. nov 2000;55(11):1005-10.
102. Marsh DG, Lichtenstein LM, Norman PS. Induction of IgE-mediated immediate hypersensitivity to Group I rye grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunology*. juin 1972;22(6):1013-28.
103. Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2001;107(1):81-6.
104. Droitcourt C, Ponvert C, Dupuy A, Scheinmann P, Abou-Taam R, de Blic J, et al. Efficacy of a short pretreatment with omalizumab in children with anaphylaxis to hymenoptera venom immunotherapy: A report of three cases. *Allergol Int*. avr 2019;68(2):268-9.
105. Ridolo E, Pellicelli I, Kihlgren P, Nizi MC, Pucciarini F, Senna G, et al. Immunotherapy and biologicals for the treatment of allergy to Hymenoptera stings. *Expert Opin Biol Ther*. sept 2019;19(9):919-25.
106. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy*. janv 2003;33(1):58-64.
107. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2000;105(2 Pt 1):385-90.
108. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*. mars 1998;101(3):298-305.
109. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1984;73(1 Pt 1):61-8.
110. Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2010;10(4):337-41.
111. Ruëff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. oct 2020;20(5):445-51.
112. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long-term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2008;100(2):162-5.

113. Schwartz C, SFA-ANAFORCAL groupe de travail insectes piqueurs. Immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : doses et espacement des rappels – quelle conduite à tenir à long terme ?
114. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2001;108(6):1027-32.
115. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1981;67(5):370-4.
116. Glérant J-C, Martinez P, Guillaume C, Jounieaux V. Comparison of 2 maintenance doses (100 microg vs 200 microg) in Hymenoptera venom immunotherapy: influence of the maintenance dose on the immunologic response. *Ann Allergy Asthma Immunol.* avr 2005;94(4):451-6.
117. Münstedt K, Wrobel D, Kalder M. Efficacy of venom immunotherapy in beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(1):58-62.
118. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clinical & Experimental Immunology.* 2012;167(1):59-66.

## **Serment d'Hippocrate (Conseil National de l'Ordre des Médecins)**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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.

# RÉSUMÉ

## Étude sur le devenir à long terme des enfants traités par immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères

**Contexte** : L'allergie aux venins d'hyménoptères constitue la seconde cause d'anaphylaxie de l'enfant. Le seul traitement préventif repose sur l'immunothérapie spécifique. Bien que son efficacité ne soit plus à démontrer, la durée de protection accordée pose encore question.

**Objectifs** : Cette étude a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité à long terme de l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la concordance des tests immunologiques avec l'évolution clinique des patients via la réalisation d'un test d'activation des basophiles. Ainsi que l'intérêt ressenti des patients vis-à-vis de l'immunothérapie et de leur antécédent allergique.

**Matériels et méthode** : Étude d'une cohorte rétrospective menée au CHU de Clermont-Ferrand. Critères d'inclusion : enfants ayant bénéficié d'une ITS au venin d'hyménoptère entre 1986 à 2018 et l'ayant terminé depuis au moins 3 ans. Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et d'un questionnaire en ligne, ainsi qu'une consultation où était proposé la réalisation d'une analyse biologique comprenant un TAB.

**Résultats** : 67 patients, répondaient aux critères d'inclusion de l'étude, 44 ont été perdus de vue. Sur les 23 inclus, 10 présentaient une allergie au venin d'abeille et 13 au venin de guêpe vespula. Le délai moyen depuis la fin de l'immunothérapie était de 18.3 ans (3 – 32 ans). 19 patients (82.6%) ont déclaré avoir été au moins une fois réexposés à une piqûre d'hyménoptère durant cette période. Parmi eux, 3 ont présenté une réaction systémique (2 de grade I, et 1 de grade II) 1 à 18 ans après la fin de l'ITS. Une évolution décroissante des IgE a été observée au cours de l'ITS et se prolongeant à distance de celle-ci. Parallèlement, une augmentation des IgG4 a été observée au cours de l'ITS. Seuls les patients très fréquemment repiqués conservaient un taux d'IgG4 élevé à distance de la fin de l'ITS. Les TAB ont pu être réalisés chez 6 patients, dont 2 chez des patients non repiqués. Sur les 4 patients repiqués, un TAB était concordant avec les réactions cliniques observées lors de nouvelles piqûres, un était discordant et les deux derniers d'interprétation plus complexe. L'intérêt ressenti de l'ITS était plutôt positif, avec 57% des patients ne se sentant plus ou quasiment plus allergiques. 70% d'entre eux estimaient que leur ITS avait été très utile et 87% referaient le traitement s'il leur était de nouveau proposé. Parallèlement, seuls 5 d'entre eux (21.7%) disaient toujours posséder une trousse d'urgence, dont 3 un stylo d'adrénaline.

**Conclusion** : Notre étude apporte des données complémentaires rassurantes sur l'efficacité à long terme de l'ITS aux venins d'hyménoptères en population pédiatrique et souligne son apport bénéfique dans la qualité de vie des patients. Malgré des résultats parcellaires, le TAB pourrait s'avérer utile pour personnaliser la prise en charge des patients à distance de leur ITS en évaluant la possibilité de nouvelle réaction allergique.

**DISCIPLINE** : Pédiatrie

**MOTS CLEFS** : Immunothérapie ; Venins ; Hyménoptères ; Enfants ; Long terme ; Test d'activation des basophiles