



HAL
open science

Allergies aux venins de guêpes : évaluation des marqueurs biologiques au cours de l'immunothérapie spécifique

Brice Pascal

► **To cite this version:**

Brice Pascal. Allergies aux venins de guêpes : évaluation des marqueurs biologiques au cours de l'immunothérapie spécifique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03699869

HAL Id: dumas-03699869

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03699869v1>

Submitted on 20 Jun 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
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PASCAL, Brice Jacques Fernand

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Juin 2022

ALLERGIES AUX VENINS DE GUÊPES :
EVALUATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES AU COURS DE LA
DESENSIBILISATION SPECIFIQUE.

Directeur de thèse : Monsieur BONNET Benjamin, Docteur, Praticien hospitalier – Service d'Immunologie CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et Pharmacies et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame GUEIRARD Pascale, Professeur, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

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

Monsieur DZVIGA Charles, Docteur, Praticien libéral, Hôpital Privé de la Loire, Saint Etienne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PASCAL, Brice Jacques Fernand

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Juin 2022

ALLERGIES AUX VENINS DE GUÊPES :
EVALUATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES AU COURS DE LA
DESENSIBILISATION SPECIFIQUE.

Directeur de thèse : Monsieur BONNET Benjamin, Docteur, Praticien hospitalier – Service d'Immunologie CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame GUEIRARD Pascale, Professeur, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

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

Monsieur DZVIGA Charles, Docteur, Praticien libéral, Hôpital Privé de la Loire, Saint Etienne

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
DIRECTEUR GENERAL 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 - BEYTOUT 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 - Mme 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. LLORCA 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	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère 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.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
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.	BERGER Marc	Hématologie
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	Ophthalmologie
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.	DESCHAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème 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

1ère CLASSE

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème 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

1ère 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 Hélène	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
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
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
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

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

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

Remerciements

À mon Président du jury, Monsieur le Professeur Bertrand EVRARD,

Merci de l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Je vous remercie également de votre pédagogie, de l'envie d'apprendre que vous transmettez à travers vos cours, de votre curiosité scientifique et de votre engouement quotidien. Ces qualités participent à créer une véritable dynamique, non seulement personnelle à mon égard, mais également régionale.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Benjamin BONNET,

Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apporté dans ce travail. C'était un plaisir de pouvoir travailler avec toi, même s'il fallait m'expliquer assez longtemps pour que je comprenne vite ! Ta profonde gentillesse (parisienne ?), ton humour, et tes impressionnantes connaissances en immunologie font de toi une belle personne ! A bientôt pour manger des pintes !

À madame le Professeur Pascale GUEIRARD,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury, et de l'intérêt que vous portez à mon travail.

À madame le Docteur Daniela MUTI,

C'est un grand plaisir de t'avoir dans mon jury. Merci de l'aide que tu m'as apportée dans ce travail. Ta bienveillance, ta gentillesse et ton opiniâtreté m'ont beaucoup inspiré dès le premier semestre. J'espère pouvoir participer à tes nombreux futurs projets !

À monsieur le Docteur Charles DZVIGA,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Merci également pour les nombreux articles sur l'allergie aux hyménoptères dont je me suis inspiré. Vos enseignements dans les cours régionaux m'ont permis d'avoir une approche plus pratique de l'allergologie.

Table des matières

Table des matières	10
Liste des abréviations	12
Liste des tableaux	13
Liste des figures	14
I. INTRODUCTION	15
A. Généralités	15
1. Epidémiologie et facteurs de risque	15
2. Entomologie	17
B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'allergie aux hyménoptères	22
1. Moyens diagnostiques et de suivi	22
2. Moyens thérapeutiques	31
C. Problématiques posées lors de la prise en charge	32
D. Objectifs de l'étude	33
II. MATERIELS ET METHODE	34
A. Population étudiée	34
B. Recueil des données	34
C. Immunothérapie spécifique	37
D. Analyse statistique	37
III. RESULTATS	38
A. Population générale	38
B. Groupe de patients en cours de désensibilisation à la guêpe <i>vespula</i>	43
1. Description de l'ensemble du groupe	43
2. Evolution avant et pendant le début de la désensibilisation	44
C. Groupe de patients en cours de désensibilisation à la guêpe <i>Vespula</i> et à la guêpe <i>Poliste</i>	49
1. Description de l'ensemble du groupe	49
2. Evolution avant et pendant le début de la désensibilisation	50
D. Revue de patients	54
1. Patients 5 et 16 : les patients qui ont bénéficié du plus grand nombre de TAB dans leur suivi	54
2. Patient 1 : le seul patient désensibilisé à la <i>poliste</i> qui a bénéficié de plusieurs TAB	57

3. Patient 23 : le patient qui présente les taux d'IgEs les plus élevés.....	59
IV. DISCUSSION	61
V. CONCLUSION	67
Bibliographie.....	69
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	75

Liste des abréviations

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

ARA2: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

AUC: Aire sous la courbe (area under the curve)

BP scale: Basophil's Patient activation Scale

CCD: résidus carbo hydrates

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

EDTA: acide éthylène diamine tétra-acétique

IDR: Intradermo Reaction

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgE: Immunoglobuline de type E

IgG: Immunoglobuline de type G

ITA: Immunothérapie allergénique

kUa/l: kUA/L = kilo Unité Arbitraire par litre

Lymphocyte Treg: Lymphocyte T régulateur

lymphocytes Th1: lymphocytes T helper de type 1

lymphocytes Th2: Lymphocytes T helper de type 2

Ma: Millions d'années

mg/L: milligramme par litre

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

TAB: Test d'activation des basophiles

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

Liste des tableaux

Tableau I : Principaux allergènes moléculaires des venins d'hyménoptères avec leur fréquence de sensibilisation selon E.Popin <i>et al.</i> (25)	22
Tableau II : Classification des manifestations anaphylactiques après piqûre d'hyménoptères, d'après Mueller.	23
Tableau III : Basophil's patient activation scale (BP scale).....	37
Tableau IV : caractéristiques de la population. Nr : Non renseigné.....	39
Tableau V : tests cutanés et IgE spécifiques de venins totaux et recombinants avant le début de la désensibilisation.....	40
Tableau VI : résultats des TAB pour les patients ayant bénéficié de plusieurs TAB au cours de leur suivi.....	42
Tableau VII : ensemble des données initiales du groupe de patients désensibilisés à la guêpe vespula seule.	43
Tableau VIII : ensemble des données initiales du groupe de patients doublement désensibilisés à la guêpe vespula et à la guêpe poliste. Ne = non effectué	49
Tableau IX : caractéristiques biologiques du patient 5 au cours de sa désensibilisation au venin de <i>Vespula</i> . Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique	55
Tableau X : caractéristiques biologiques du patient 16 au cours de sa désensibilisation au venin de <i>Vespula</i> . Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique.	57
Tableau XI : caractéristiques biologiques du patient 1 au cours de sa désensibilisation au venin de <i>Poliste</i> . Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique	58
Tableau XII : caractéristiques biologiques du patient 23 au cours de sa double désensibilisation. Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique.	60

Liste des figures

Figure 1 : nombre de décès (en cause initiale) par contact avec des frelons, guêpes et abeilles, France métropolitaine 2000-2010, N=153, selon Pédrono G <i>et al.</i> (7)	16
Figure 2 : répartition des accidents impliquant un hyménoptère, EPAC 2044-2012, France métropolitaine, selon Pédrono G <i>et al.</i> (7)	16
Figure 3 : arbre taxonomique de l'ordre des hyménoptères	17
Figure 4 : anatomie de l'abeille (source ialo.fr)	18
Figure 5 : les trois castes de la famille Apidae (source ialo.fr)	18
Figure 6 : famille vespidae	19
Figure 7 : variations en volume et contenu du venin de différents hyménoptères (source E-Allergie)	20
Figure 8 : structures des principaux allergènes des Vespidae, obtenus par modélisation selon (17). ...	21
Figure 9 : nomenclature des IgEs d'extraits complets de venins, selon E.Popin <i>et al.</i> (25).....	27
Figure 10 : nomenclature des IgEs vis-à-vis d'allergènes recombinants de venins, selon E.Popin <i>et al.</i> (25)	27
Figure 11 : Représentation schématique du TAB.....	28
Figure 12 : Algorithme diagnostique afin de différencier une allergie vraie au venin d'abeille de celle au venin de vespidé selon Matricardi <i>et al</i> (50). Le signe + vert indique un résultat positif, un signe – rouge désigne un résultat négatif.....	30
Figure 13 : Algorithme diagnostique afin de différencier l'allergie à la <i>Vespula</i> de celle à la <i>Poliste</i> selon Matricardi <i>et al</i> (50). Le signe + vert indique un résultat positif, un signe – rouge désigne un résultat négatif	30
Figure 14 : rôle majeur du lymphocyte T régulateur dans l'immunothérapie spécifique selon Jutel <i>et al</i> (39)	32
Figure 15 : (a) La réactivité des basophiles est la dose à partir de laquelle la réponse maximale se produit (CDmax). (b) La sensibilité des basophiles est la concentration d'allergène à laquelle la moitié de la réponse maximale se produit (EC50). (c) L'aire sous la courbe (AUC) dose-réponse correspond à la surface présente entre la courbe et l'axe des abscisses (concentration d'allergène). Cette valeur permet de mesurer la réponse des basophiles en combinant la réactivité et la sensibilité des basophiles. D'après Hoffman <i>et al</i> (58).	36
Figure 16 : Analyse des paramètres du TAB (CDmax, AUC et CDsens) vis-à-vis des extraits globaux de <i>vespula</i> et de <i>poliste</i> en fonction des récepteurs CD63 (A) et CD203c (B) avant et pendant le début de la désensibilisation.....	46
Figure 17 : Dosage des IgEs (A) et des IgG4s (B) des extraits globaux (I3, I4 et I70) et des recombinants (I211, I4 et I210) avant et pendant le début de la désensibilisation.	47
Figure 18 : rapports IgE/IgG4 des extraits globaux et des recombinants, avant et pendant le début de la désensibilisation.	48
Figure 19 : Paramètres du TAB chez <i>vespula</i> et <i>poliste</i> en fonction des récepteurs avant et pendant le début de la désensibilisation. CDmax, AUC et CD sens lors de l'expression de CD63 (A), CDmax, AUC et CDsens lors de l'expression de CD203 (B).	51
Figure 20 : Immunoglobulines des extraits globaux (I3, I4 et I70) et des recombinants (I211, I4 et I210) avant et pendant le début de la désensibilisation. IgE spécifiques en (A) et IgG4 spécifiques en (B).....	53
Figure 21 : rapports IgE/IgG4 des extraits globaux et des recombinants, avant et pendant le début de la désensibilisation.	53

I. INTRODUCTION

A. Généralités

1. Epidémiologie et facteurs de risque

Au cours des dernières décennies, la prévalence des maladies allergiques dans la population générale n'a fait que croître, en lien avec une modification croissante de notre environnement (1–3). En effet, notre mode de vie moderne, la dégradation de la qualité de l'air et la modification de nos habitudes alimentaires contribuent ensemble à fragiliser le système immunitaire face aux allergènes extérieurs. De façon globale, les derniers rapports d'experts montrent que 30% des français souffrent d'une allergie actuellement, et prévoient en 2050 une prévalence à 50% de la population mondiale. Différents types de réactions allergiques ont été définies en fonction de la porte d'entrée de l'allergène. La prévalence des maladies allergiques dans la population générale est variable d'un type à l'autre. Ainsi, l'allergie respiratoire est l'allergie la plus fréquente et concerne 25 % des adultes et 10 % des enfants alors que 2% des adultes et 6% des enfants sont atteints d'allergie alimentaire (4). L'allergie aux hyménoptères n'est donc pas la plus fréquente des manifestations allergiques puisque 3% des adultes et 0.5% des enfants présentent une réaction systémique à la suite d'une piqûre. Elles restent néanmoins un enjeu de santé publique dans la mesure où les piqûres d'hyménoptères sont quant à elles courantes. En effet, 56,6% à 94,5% de la population générale a déjà été piqué au moins une fois dans sa vie. Les réactions locales étendues surviennent chez 2,4 à 26,4 % de la population générale (5). Seulement 0,03 à 0,48 décès /1 000 000/an ont été recensés, mais probablement sous-estimés par des piqûres non reconnues dans des causes de décès inexplicables (6). Concernant la mortalité, le sex ratio est en défaveur des hommes : 3 décès d'hommes pour 1 femme sur la période 2000-2010 (Figure 1). Sur cette même période, les décès ont concerné en majorité des personnes de 45-64 ans (7). Entre 2004 et 2012, l'institut de veille sanitaire a recensé 3425 recours aux urgences en France métropolitaine impliquant un hyménoptère. Dans les deux tiers des cas il s'agissait de guêpes, une fois sur six de frelons et d'abeilles et une fois sur cent de bourdons (Figure 2 : répartition des accidents impliquant un hyménoptère, EPAC 2004-2012, France métropolitaine) (7).

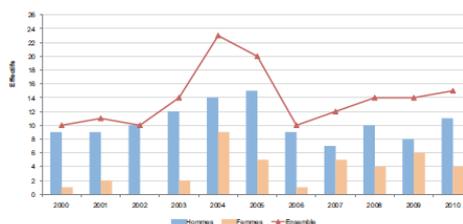


Figure 1 : nombre de décès (en cause initiale) par contact avec des frelons, guêpes et abeilles, France métropolitaine 2000-2010, N=153, selon Pédrono G et al. (7)

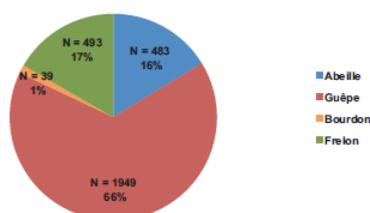


Figure 2 : répartition des accidents impliquant un hyménoptère, EPAC 2044-2012, France métropolitaine, selon Pédrono G et al. (7)

La prévalence de la sensibilisation (définie comme la présence d'IgE spécifiques (IgEs) ou de tests cutanés positifs vis-à-vis de ces insectes mais sans réaction clinique) est très variable selon les études. Elle dépend de la population étudiée et de sa localisation géographique mais également de la technique utilisée pour effectuer ces examens paracliniques. Cette prévalence est estimée entre 15 à 25% chez des adultes n'ayant jamais eu de réaction allergique sur piqûre d'hyménoptère (8). Cette prévalence est d'autant plus complexe à estimer par la présence chez certains patients atopiques d'IgEs dirigés contre des déterminants carbo-hydrates (CCD) qui sont responsables de réactions croisées entre des venins différents mais également présents sur des pollens, des végétaux ou le latex. Une réaction croisée est définie par la reconnaissance par un IgE d'un épitope « croisant » qui possède un certain degré d'homologie (spatiale et séquentielle) avec la cible spécifique de cette IgE. Quand la réactivité croisée va jusqu'aux symptômes on parle d'allergie croisée. Actuellement la prévalence de sensibilisation asymptomatique à des allergènes recombinants n'est pas connue. Malgré tout, le risque pour les patients sensibilisés asymptomatiques de développer une réaction systémique a été démontré comme étant faible (5,3% selon (9)). De plus, une augmentation des taux sériques d'IgEs après une piqûre n'est pas un indicateur de conversion d'une sensibilisation en une allergie (9).

La signification clinique et l'histoire naturelle de cette sensibilisation aux venins d'hyménoptères restent pour le moment floues. Néanmoins les différentes études cliniques distinguent plusieurs facteurs de risque de développer une allergie aux hyménoptères. Le risque

d'effectuer une réaction sévère est plus important si l'âge est supérieur à 40 ans, le sexe masculin, un antécédent de réaction sévère, d'asthme ou de mastocytose et si le traitement en cours comporte un bêtabloquant ou un IEC/ARA2. D'autres facteurs de risque liés à l'exposition (apiculture, métier d'extérieur, activités d'extérieurs) et à l'environnement (localisation géographique, changement climatique) sont également importants à prendre en compte (10–13).

2. Entomologie

a) Taxonomie

Les hyménoptères sont un ordre d'insectes, de la sous classe des ptérygotes, de la section des néoptères (Figure 3 : arbre taxonomique de l'ordre des hyménoptères Ils représentent un ordre diversifié, avec plus de 130 000 espèces décrites (le nombre réel serait estimé entre un et cinq millions), présents sur tous les continents sauf l'antarctique. Les plus anciens fossiles retrouvés datent du Trias (-252 à -201 Ma).

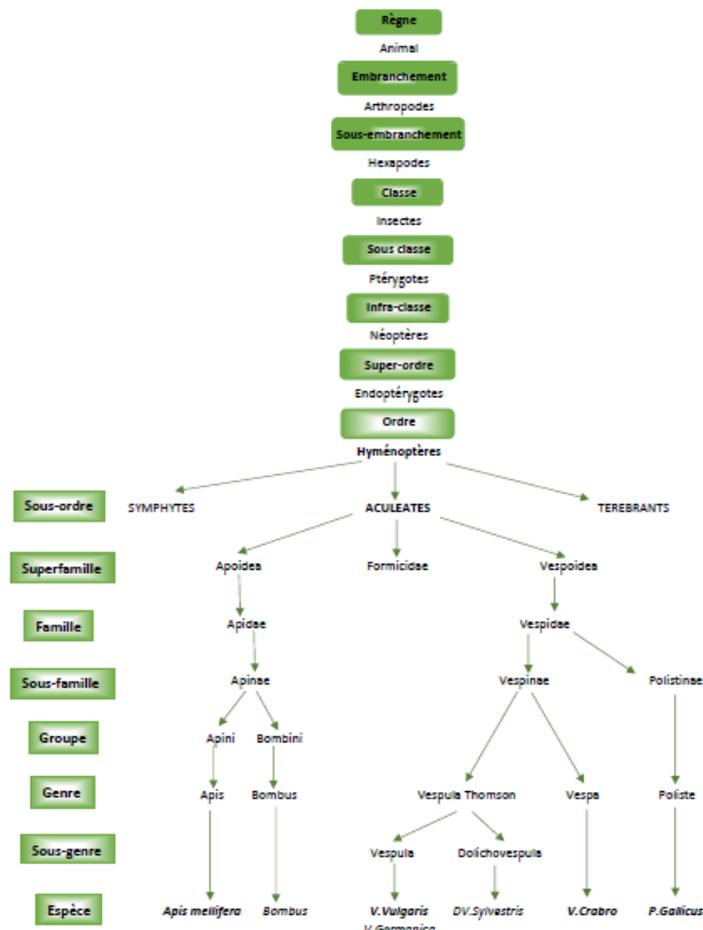


Figure 3 : arbre taxonomique de l'ordre des hyménoptères

b) Caractéristiques

Du grec ptéron « ailes » et hymên « membrane », ces insectes ont des caractéristiques communes tel que de posséder deux paires d'ailes membraneuses dont les antérieures sont plus larges que les postérieures, un appareil buccal de type broyeur-lécheur et d'être holométaboles (développement par métamorphose complète) (Figure 4).



Figure 4 : anatomie de l'abeille (source ialo.fr)

(1) Famille Apidae

Cette famille associe les espèces abeille et bourdon. Les abeilles représentent un groupe important avec différentes familles (anthophoridés, apidés, collétidés...). Elles jouent un rôle primordial dans la pollinisation des espèces végétales car se nourrissent de nectar et de pollen. Elles apparaissent au début du printemps dès que la température dépasse 12°C. L'abeille domestique (*Apis mellifera*) est originaire d'Asie du Sud et elle est retrouvée dans le monde entier. Elle vit en colonie dans une ruche dont la structure est bien hiérarchisée (Figure 5) : une reine, quelques centaines de mâles et des milliers d'ouvrières. Ces ouvrières, stériles, fabriquent le miel afin de nourrir la colonie et les larves contenues dans les alvéoles. Elles possèdent un aiguillon qui est directement fixé sur leur abdomen, une piqûre leur est donc fatale.

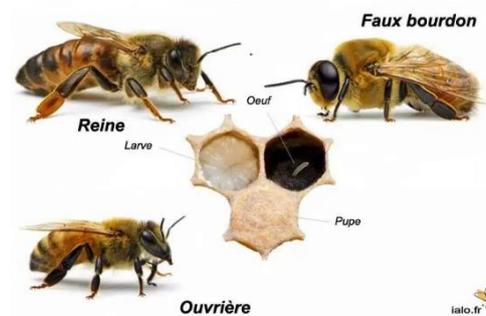


Figure 5 : les trois castes de la famille Apidae (source ialo.fr)

(2) Famille Vespidae

Cette famille regroupe les différentes espèces de guêpes et de frelons. Les guêpes sociales élaborent des nids souterrains à partir de fibres de bois mastiqué. Ce nid est constitué d'ouvrières stériles qui naissent au début de l'été, de mâles et d'une reine qui hiberne pour s'occuper de la portée. Deux espèces sont prédominantes dans nos régions : la guêpe germanica *Vespula germanica* reconnaissable à ses trois taches noires sur la face et la guêpe commune *Vespula vulgaris* qui présente une bande noire en forme d'ancre sur la face, la base des antennes noires et quatre taches jaunes à l'arrière du thorax. Toutes deux présentent un abdomen tronqué vers l'avant et effilé vers l'arrière (Figure 6 : famille vespidae).

La guêpe *Poliste* (*P. dominulus*, *P. gallicus*..) est plus petite avec un abdomen effilé en avant et en arrière. Elle est présente surtout dans le midi en France et les nids sont aériens.

Le frelon européen (*Vespa crabro*) est une guêpe de grande taille avec des taches rousses sur le thorax et des points noirs sur l'abdomen. Son nid est situé dans les arbres creux, trous, cheminées.

Le frelon asiatique (*Vespa velutina nigrithorax*) est originaire d'Asie. Son apparition en Europe est très récente : le premier signalement en France date de 2005 dans le Lot-et-Garonne. Il s'est rapidement répandu dans la plupart des départements français. Sa reconnaissance est aisée : il est de gabarit plus petit que le frelon européen, présente un abdomen globalement plus sombre et les extrémités des pattes de couleur jaune. Tout comme le frelon européen, c'est une espèce peu agressive envers l'homme mais a un caractère de prédation accrue envers les abeilles.

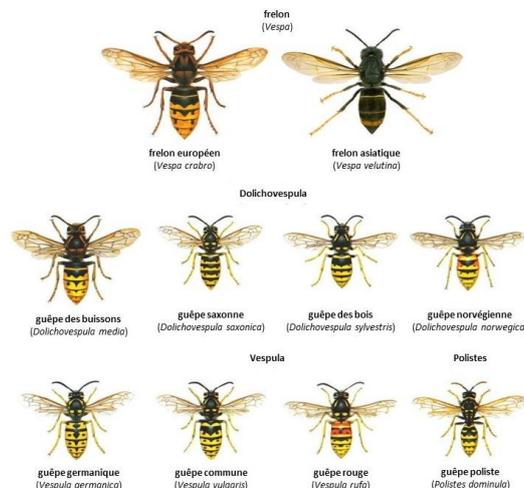


Figure 6 : famille vespidae

c) Composition des venins

Le venin est composé de 90% d'eau et 10% de substances diverses dont environ une soixantaine ont pu être identifiées. La composition dépend des familles, des genres et de l'âge de l'insecte. On retrouve des mélanges complexes d'amines vaso-actives (histamine, dopamine, noradrénaline, éphédrine, sérotonine), d'enzymes (phospholipases, hyaluronidase, phosphatase acide, cholinestérase) et de protéines (mélittine, antigène 5, bradykinine). La dose de venin injectée lors d'une piqûre et le contenu du sac à venin varie selon l'espèce (14) (Figure 7). En comparaison une piqûre d'abeille libère en moyenne 50 µg de venin, tandis qu'une piqûre de guêpe en libère 2 à 3 µg. Les principaux déclencheurs d'allergies aux venins d'hyménoptères sont les protéines.

Espèces	Auteurs	Volume de venin (µL)		Poids sec du contenu protéinique (µg)	
		par sac	par piqûre	par sac	par piqûre
Abeille (<i>A. mellifera</i>)	O'Connor	0,6-3		100	70 ± 30
	Hoffman		0,5-2	72 ± 12	59
Guêpe vespula	Hoffman		0,5-2	3,4-6,2	1,7-3,1
Guêpe poliste	Ederly			140-170	
	Hoffman			8,4-34	4,2-17
Faux frelon (<i>Dolichovespula</i>)	Hoffman		0,5-2	10,5	50
Frelon (<i>V. crabro</i>)	Ederly	0,92-2		260-300	

Figure 7 : variations en volume et contenu du venin de différents hyménoptères (source E-Allergie)

(1) Principaux allergènes des Vespidés

Les vespidés ont 4 allergènes communs bien identifiés (15) :

- l'antigène 5 (Ves v 5, Pol d 5) qui est une protéine absente du venin des Apidés. Son rôle est peu connu, elle pourrait être une neurotoxine. Elle représente 12 à 15 % du poids sec du venin. C'est une protéine qui n'est pas glycosylée donc élimine le risque de faux positifs par réactivité aux déterminants carbohydrates. Entre *Vespula*, *Vespa* et *Poliste*, son homologie de structure est semblable à 70% (16).
- La phospholipase A1 (Ves v 1) est une enzyme capable de digérer les membranes cellulaires. Elle représente 8 à 14% du poids sec. Elle est de structure différente de la phospholipase A1 des apidés, donc pas de réactivité croisée possible. Elle est glycosylée

uniquement pour *Vespula squamosa*. Les réactivités croisées sont importantes entre les espèces de *Vespula* mais bien moindre avec les *Polistes*.

- La hyaluronidase (Ves v 2) est un allergène mineur qui comporte des homologues de séquences importantes avec Api m 2, et la présence en plus d'une glycosylation, ce qui entraîne des réactivités croisées importantes entre les Vespidés et les apidés.
- La dipeptidylpeptidase IV (Ves v 3) est également glycosylée et croise partiellement avec Api m 5. Elle croise également avec la dipeptidyl peptidase-4 humaine.

Les réactions croisées entre les différents membres de la famille des Vespinae (*Vespula*, *Dolichovespula*, *Vespa*), entre la guêpe commune et le frelon par exemple, sont donc majeures. Elles sont par contre moins importantes entre la famille des Vespidae et celle des Polistinae. On peut apprécier les similitudes de conformations spatiales entre ces allergènes sur la Figure 8.

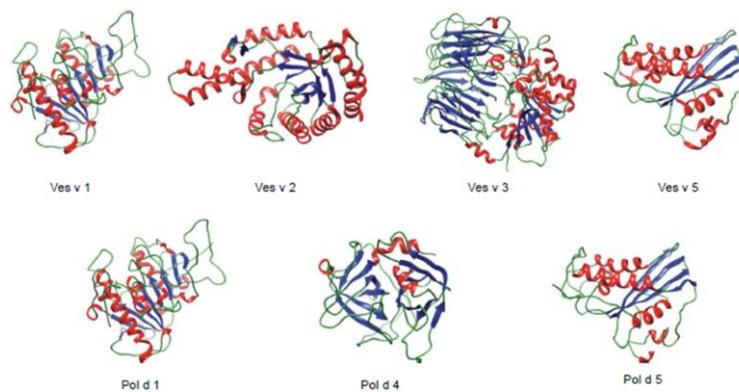


Figure 8 : structures des principaux allergènes des Vespidae, obtenus par modélisation selon (17).

(2) Principaux allergènes des Apidés

- la phospholipase A2 (Api m 1) (10 à 15 % des protéines) est l'allergène majeur du venin d'abeille, jouant un rôle dans les phénomènes inflammatoires. Elle induit également une libération non spécifique d'histamine par les basophiles, ce qui pourrait expliquer parfois des réactions généralisées lors de multiples piqûres. Sa particularité est d'être fortement glycosylée donc à risque d'induire des faux positifs par réactions croisées avec d'autres CCD (pollens, latex, aliments...). La forme recombinante produite à partir d'*Escherichia Coli* ne contient pas de CCD.
- La hyaluronidase (Api m 2), 1% du poids sec du venin, joue un rôle majeur dans la diffusion du venin car elle potentialise l'activité des autres constituants.

- La melitine (Api m 4) représente 50% du poids sec du venin. En plus de son rôle cytotoxique et d'activité hémolytique, elle possède également une propriété d'histaminolibération non spécifique. C'est un allergène mineur, reconnu par 30 % des patients sensibilisés au venin d'abeille.
- D'autres allergènes sont de découverte plus récente : la dipeptidyl peptidase (Api m 5), carboxyesterase (Api m 8), la carboxypeptidase (Api m 9) et dernièrement l'icarapine (Api m 10) qui pourrait être un allergène majeur.

Les réactions croisées sont importantes entre l'abeille et le bourdon, mais très faibles entre l'abeille et *Vespa*.

	Nom/fonction	Fréquence de sensibilisation
Allergènes d'abeille		
Api m 1	Phospholipase A2	57-97 %
Api m 2	Hyaluronidase	46-52 %
Api m 3	Phosphatase acide	50 %
Api m 5	Allergène C	58-60 %
Api m 4 ^a	Melitine	23 %
Api m 10	CRP/icarapine	52-62 %
Allergènes de guêpe vespa		
Ves v 1	Phospholipase A1	33-54 %
Ves v 5	Antigène 5	84-100 %
Allergènes de guêpe polistes		
Pol d 5	Antigène 5	69-72 %

^a Non disponible en routine.

Tableau I : Principaux allergènes moléculaires des venins d'hyménoptères avec leur fréquence de sensibilisation selon E.Popin *et al.* (18)

B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'allergie aux hyménoptères

1. Moyens diagnostiques et de suivi

a) *Aspects cliniques*

(1) Réactions physiologiques

Chez tout individu non sensibilisé, une piqûre d'hyménoptère entraîne des réactions locales érythémateuses d'un diamètre souvent inférieur à 2 cm, douloureuses ou non au point d'inoculation avec une induration également inconstante. La résolution se fait en quelques heures.

(2) Manifestations allergiques

- Réaction loco-régionale étendue : elle apparaît dans les 30 minutes qui suivent la piqûre. C'est une réaction d'un diamètre supérieur à 10 cm, s'étendant à la région de voisinage, touchant parfois deux articulations. L'œdème est souvent important, s'accompagnant de prurit et de douleur. Sa résolution est supérieure à 24 heures avec parfois des réactivations dans les jours suivants. Cette réaction est en elle-même bénigne sauf si la localisation est intrabuccale, pouvant être responsable d'un syndrome asphyxique.
- Réactions systémiques immédiates : elles sont classées en 4 stades de gravité. La classification de Mueller est la plus utilisée à ce jour pour l'allergie aux hyménoptères (Tableau II). Les stades I et II sont des réactions généralisées modérées sans atteinte cardiorespiratoire. Les stades III et IV sont les plus sévères, ils mettent le pronostic vital en jeu et nécessitent un traitement immédiat par adrénaline.

Stades	Manifestations cliniques
Loco-régional	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aiguë banale locale persistant 2 à 3 heures • Oedème atteignant au moins 2 articulations de durée > à 24 heures
I (léger)	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aiguë généralisée, prurit • Sensation de malaise, anxiété
II (modéré)	<p><i>Un ou plusieurs signes de stade I, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oedème • Oppression thoracique • Douleurs abdominales, nausées, diarrhée • Vertiges
III (grave)	<p><i>Un ou plusieurs signes de stade II, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée • Dysphagie • Dysphonie • Confusion, impression de mort imminente
IV (grave)	<p><i>Un ou plusieurs signes de stade III, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyanose • Hypotension • Collapsus • Perte de connaissance • Syncope • Incontinence

Tableau II : Classification des manifestations anaphylactiques après piqûre d'hyménoptères, d'après Mueller.

(3) Réactions retardées ou semi retardées

Elles peuvent toucher plusieurs organes différents (cutané, neurologique, rénal, hématologique), leur mécanisme physiopathologique est mal connu. On peut citer de façon non exhaustive le phénomène d'Arthus, le syndrome de Guillain-Barré, des neuropathies périphériques, des glomérulonéphrites, un purpura thrombopénique ou une anémie hémolytique.

(4) Autres manifestations

Des manifestations toxiques peuvent apparaître suite à la survenue de piqûres multiples en présence ou non d'un syndrome d'activation mastocytaire. Les amines vaso-actives contenues dans cette grande quantité de venin injectée peuvent déclencher un choc d'allure anaphylactique non allergique. La résolution se fait le plus souvent en quelques heures.

b) Explorations paracliniques

(1) Les tests cutanés

Au décours d'une anamnèse évocatrice d'allergie suite à une piqûre d'hyménoptère, les tests cutanés constituent un des éléments essentiels du diagnostic. Ils ont pour objectifs de préciser l'hyménoptère responsable de la manifestation clinique, d'en argumenter le mécanisme IgE dépendant ou non et d'apprécier l'existence de réactions croisées à prendre en compte dans la décision thérapeutique. Ils sont indiqués lorsqu'une immunothérapie est envisagée. En cas de doute sur l'insecte piqueur, il est utile de tester le patient avec l'ensemble des extraits allergéniques disponibles (*Apis mellifera*, *Vespula* et *Poliste*). A noter que pour un hyménoptère donné, les extraits peuvent correspondre à un mélange de plusieurs espèces différentes. Par exemple, le venin de guêpe *Vespula* est obtenu par un mélange de *Vespula vulgaris*, *V. flavopilosa*, *V. germanica*, *V. maculifrons*, *V. pennsylvania* et *V. squamosa* (19). Pour les espèces de guêpes *Polistes*, les extraits pour les tests cutanés et pour la désensibilisation proviennent de guêpes *polistes* américaines (*Polistes annularis*, *P.exclamans*, *P.fuscatus*, *P.metricus*). Il n'y a actuellement pas d'extraits commerciaux disponibles pour tester les frelons et les bourdons. Les tests doivent être effectués dans l'idéal 4 à 6 semaines après la réaction

anaphylactique, sinon le seuil de réactivité peut en être temporairement modifié (20,21). Ces tests sont donc soumis aux conditions de réalisation et de conservation des extraits. Ils possèdent une sensibilité proche de 90% (21–23). Afin que les tests soient valides, la réactivité cutanée doit être appréciée à l'aide de tests témoins négatif (solvant) et positif (phosphate de codéine ou chlorhydrate d'histamine) réalisés en pricks. Les pricks tests utilisant les extraits de venins ne sont pas validés dans ce type d'allergie. Les intradermo réactions (IDR) sont préférées, pratiquées par un opérateur entraîné, dans des conditions de sécurité optimales. En effet, il existe un risque de réaction anaphylactique secondaire si l'injection dépasse le derme ou si le sujet est très sensible à l'allergène. En pratique, le volume injecté de venin reconstitué est de 0,05 mL et la lecture se fait 20 minutes après. Une IDR est considérée comme positive si l'augmentation de la papule après 20 min dépasse 3 mm de diamètre, et si elle est associée à un érythème périphérique (19). Il n'y a aucune corrélation entre la sévérité de la réaction clinique initiale et la réactivité cutanée (24). On débute par une concentration usuelle de 0,001 µg/L mais elle peut varier si le patient a présenté dans son histoire une réaction très sévère, ou s'il présente des facteurs de risque de sévérité. Une concentration inférieure (par exemple 0,0001 µg/L) peut alors être préférée par prudence. Si la première concentration est négative, une concentration dix fois supérieure est testée jusqu'à obtenir un test positif. La limite supérieure de spécificité est de 1 µg/L, au-delà de laquelle le risque de faux positifs est important (18,25).

(2) Les IgE spécifiques

Avec une clinique évocatrice, et en complément des tests cutanés, les IgEs permettent d'orienter l'identification de l'insecte en cause et d'affirmer le mécanisme IgE dépendant. Ils sont synthétisés par les plasmocytes lors du premier contact avec l'allergène. Ils permettent de donner une valeur quantitative pour le diagnostic et le suivi, mais peuvent être sous-estimés si le dosage est effectué trop précocement après une réaction sévère (moins de 4 semaines après l'anaphylaxie). Le dosage des IgE spécifiques possède une sensibilité estimée à 94% pour le venin d'abeille et entre 83 à 91% pour la guêpe *Vespula* (26–28). Il n'a pas de valeur pronostique sur le risque anaphylactique (28). Des tests unitaires sont actuellement disponibles vis-à-vis des extraits de venins naturels qui sont constitués d'un ensemble indifférencié de multiples familles protéiques (Figure 9). Pour les guêpes *vespula* et *poliste*, l'enrichissement des extraits complets en allergène majeur du groupe 5 améliore la sensibilité de ce test. En effet, une sous-représentation de ce composant a été rapidement suspectée devant des niveaux

de sensibilisations à l'Ag 5 souvent supérieurs au niveau de sensibilisation de l'extrait complet (29). Le prescripteur doit prendre en compte la localisation géographique du patient : un dosage des IgEs vis-à-vis de *Polistes dominulus* (i77), plutôt que *Polistes spp* (i4) qui est un mélange de *polistes* américaines, est plus pertinent à doser en Europe (18). D'autres tests unitaires sont tournés vis-à-vis de composants allergéniques spécifiques contenus dans les venins (Figure 10). Ces allergènes moléculaires sont préparés par purification (allergènes naturels) ou par génie génétique (allergènes recombinants). Les recombinants sont dépourvus de résidus carbohydrates (CCD) et donc n'induisent pas de faux positifs. Leur dosage a une sensibilité plus importante, surtout lorsque l'allergène est minoritaire dans l'extrait global.

L'utilité de ces IgE moléculaires en pratique clinique est discutée. En effet ces derniers sont dirigés spécifiquement envers une famille protéique allergisante qui constitue le venin : tel que les phospholipase A1, A2 ou les antigènes 5 comme vu précédemment. Ces allergènes recombinants ont pour rôle d'aider à identifier l'insecte responsable, notamment en cas de double positivité pour les extraits globaux, ou d'éliminer une sensibilisation par réactivité croisée par exemple due aux CCD. Cependant, les fortes homologies de structure entre l'antigène 5 des deux espèces de guêpes (*Ves v 5* et *Pol d 5*) ne facilitent pas la discrimination si ces taux ne diffèrent pas d'au moins un facteur 2 (30,31). Jusqu'à présent, des marqueurs allergéniques spécifiques à une espèce, qui permettent une discrimination sans équivoque, font défaut (32). Pour cela, de nouveaux allergènes moléculaires, tel que r Pol d 1 ou de rPol d 4 (protéine qui n'est pas identifiée dans le venin de *vespula*), pourraient être amenés à une utilisation en pratique courante (32). L'apport de ces allergènes moléculaires permettrait donc de distinguer des profils de sensibilisation pour chaque patient et ainsi faire la distinction entre réactivité croisée et sensibilisation primaire (31). Ces profils pourraient être affinés sur la « qualité » même de l'allergie: par exemple chez les patients allergiques à l'abeille, une sensibilisation à Api m 3 ou Api m 10 serait liée à une clinique plus sévère, une sensibilisation à Api m 4 est également associée à des effets indésirables plus fréquents lors de la désensibilisation (6,28,33,34).

Dosages d'IgEs disponibles vis-à-vis d'extraits complets de venins naturels.

Abeille : <i>Apis mellifera</i>	i1
Guêpe commune : <i>Vespula</i> sp.	i3
Guêpe poliste : <i>Polistes</i> sp.	i4
Guêpe poliste européenne : <i>Polistes dominulus</i>	i77
Bourdon : <i>Bombus terrestris</i>	i205
Frelon européen : <i>Vespa crabro</i>	i75
Frelon asiatique : <i>Vespa velutina</i>	u1223 (dosage d'exception)
Frelon à tête jaune : <i>Dolichovespula maculata</i>	i2
Frelon à tête blanche : <i>Dolichovespula arenaria</i>	i5
Fourmi rouge : <i>Solenopsis invicta</i>	i70

Figure 9 : nomenclature des IgEs d'extraits complets de venins, selon E.Popin *et al.* (18)

Dosages d'IgEs disponibles vis-à-vis d'allergènes recombinants de venin et de déterminants carbohydrates (CDD).

Abeille		
rApi m1	Phospholipase A2	i208
rApi m2	Hyaluronidase	i214
rApi m3	Phosphatase acide	i215
rApi m5	Allergène C	i216
rApi m10	Icarapine	i217
Guêpe <i>Vespula</i>		
rVesv1	Phospholipase A1	i211
rVesv5	Antigène 5	i209
Guêpe poliste		
rPold5	Antigène 5	i210
Déterminants carbohydrates		
Broméline		k202
MUXF3CCD		o214

Figure 10 : nomenclature des IgEs vis-à-vis d'allergènes recombinants de venins, selon E.Popin *et al.* (18)

(3) Les IgG4

Cette sous classe d'IgG est la moins abondante de l'organisme (moins de 5% des IgG totales). Leur rôle est moins connu que les IgE et leur utilisation en pratique quotidienne notamment pour le suivi de la désensibilisation reste sujette à discussion pour l'instant. En effet, il a été démontré qu'au cours de l'immunothérapie allergénique (ITA), qui consiste en l'administration régulière de l'allergène en cause, on observe une baisse des IgE spécifiques avec une augmentation progressive des IgG4 spécifiques de l'allergène. Cela peut s'expliquer par le fait que les IgG4 entrent en compétition avec les IgE, neutralisent l'allergène et potentiellement induisent un signal inhibiteur sur les cellules effectrices de l'allergie (mastocytes et basophiles) (35). La corrélation entre l'efficacité de l'ITA et l'augmentation des IgG spécifiques est connue lors des désensibilisations alimentaires et aux pneumallergènes (36,37). Cependant elle n'a pas encore été démontrée pour l'ITA aux venins d'hyménoptères.

En routine, le dosage des IgG4 comme suivi de la désensibilisation n'est pas recommandé actuellement. En effet, il est décrit que la plupart des patients sont protégés contre les piqûres d'hyménoptères en début de désensibilisation avant même la formation d'anticorps, et que les taux d'IgG4 diminuent plutôt rapidement alors que les patients conservent une protection efficace (35,38). Mais de récentes publications portant sur ces régulations immunitaires, notamment du rôle prépondérant des cellules régulatrices Treg appuient le fait que le dosage des IgG4, notamment spécifiques de Ves v 5, peut être pertinent pour apprécier l'efficacité de l'immunothérapie (39,40).

(4) Le test d'activation des basophiles

Contrairement aux autres allergènes, l'allergie au venin d'hyménoptère ne possède pas de test provocation *in vivo* en France, qui expose à un risque important d'anaphylaxie et soulève des questions logistiques et éthiques. De plus, la probabilité d'être de nouveau piqué par le même insecte est globalement inconstante. Une des meilleures alternatives à ce jour est le Test d'activation aux basophiles (TAB) qui est une provocation *in vitro*, en mettant en contact les basophiles du patient avec les allergènes suspectés. Ce test fonctionnel, utilisé maintenant depuis de nombreuses années en recherche (plus de 120 publications en une dizaine d'années), permet d'apprécier l'activation et la dégranulation des basophiles (Figure 11). Il a donc le principal avantage de ne pas engendrer d'anaphylaxie au patient. Il a une sensibilité globale équivalente aux IgE spécifiques et aux tests cutanés mais avec une spécificité supérieure (41–45).

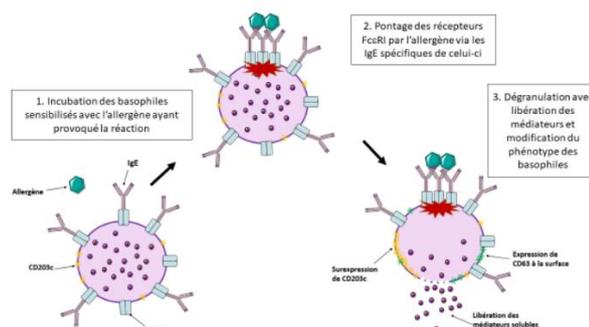


Figure 11 : Représentation schématique du TAB

Les basophiles du patient sont incubés en présence de l'allergène. Ils présentent à leur surface une faible expression constitutive en CD203c (1). S'ils portent à leur surface des IgE spécifiques de cet allergène, celui-ci va provoquer un pontage des IgE ainsi que le rapprochement de leurs récepteurs : les FcεRI (2). Il s'en suit, la libération des médiateurs préformés, la surexpression de CD203c à la surface des basophiles et l'expression de CD63 (3).

Plusieurs dilutions d'allergènes peuvent être testées, on peut donc définir des seuils d'activation en fonction de la positivité. Les réponses cellulaires sont linéaires jusqu'à une certaine concentration d'allergène, qui reste variable suivant les patients. Malheureusement ces seuils de sensibilité, les doses d'allergènes et la mise en œuvre de cette technique ne sont pas encore standardisés entre les centres. Leur temps de réalisation de la technique est également à prendre en compte (en moyenne 3 heures). Les extraits utilisés sont des extraits globaux de guêpes, d'abeille ou de frelon; il n'y a actuellement pas de composants moléculaires disponibles bien que leurs intérêts soient maintenant démontrés, notamment pour la discrimination entre les différentes guêpes (46).

C'est donc un outil quantitatif, objectif, de la réactivité cellulaire qui vient compléter les outils diagnostiques déjà mentionnés. Il est surtout utilisé en seconde intention pour les doutes diagnostiques lorsque les tests cutanés et les IgE ne permettent pas de trancher sur l'allergène en cause (réelle double sensibilisation ou allergie croisée) (Figure 12 : Algorithme diagnostique afin de différencier une allergie vraie au venin d'abeille de celle au venin de vespidé selon Matricardi et al (51) et Figure 13). Le TAB est donc le reflet des réactivités cellulaires : on commence à envisager son utilité dans le suivi cellulaire d'une désensibilisation (47–49). Cependant, il n'a aucune valeur pronostique et ne peut en aucun cas prédire de réactions cliniques futures chez un patient (43,50).

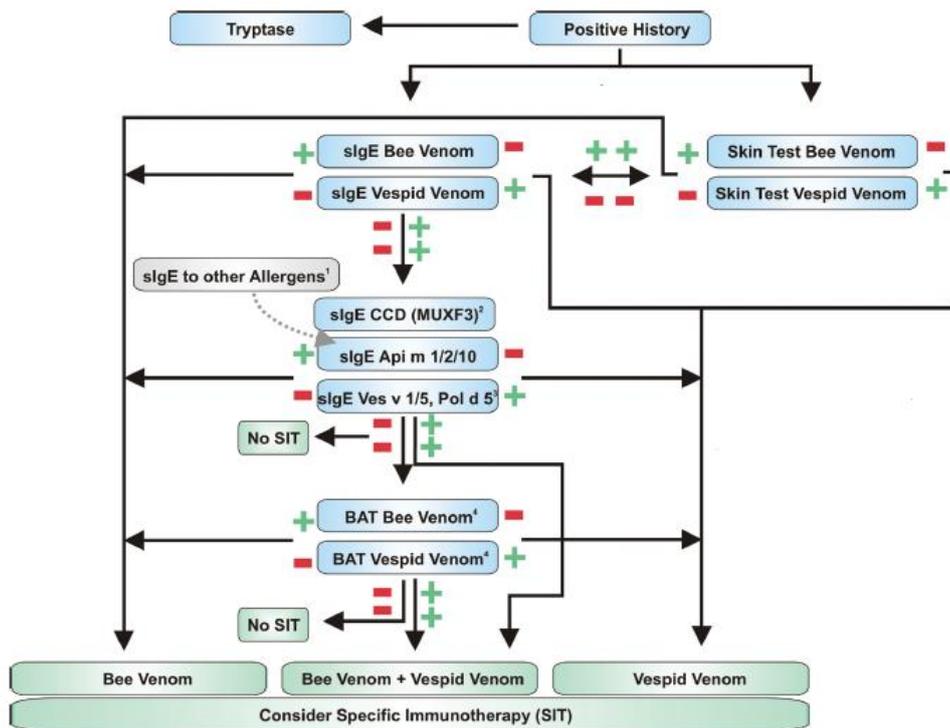


Figure 12 : Algorithme diagnostique afin de différencier une allergie vraie au venin d’abeille de celle au venin de vespidé selon Matricardi *et al* (51). Le signe + vert indique un résultat positif, un signe – rouge désigne un résultat négatif.

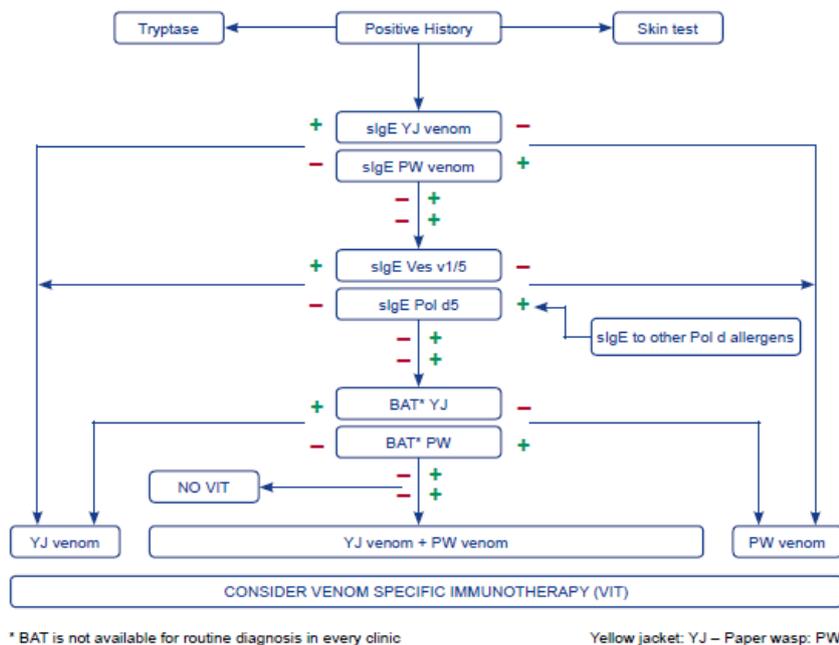


Figure 13 : Algorithme diagnostique afin de différencier l’allergie à la Vespula de celle à la Poliste selon Matricardi *et al* (51). Le signe + vert indique un résultat positif, un signe – rouge désigne un résultat négatif

2. Moyens thérapeutiques

En cas de réaction sévère après une piqûre d'hyménoptère, l'anamnèse, la confirmation du mécanisme immunologique et l'identification précise de l'allergène sont essentiels pour la mise en place d'une immunothérapie spécifique adaptée. En effet, le seul traitement étiologique à ce jour reste l'immunothérapie spécifique qui est efficace chez 77 à 84% des patients traités par des extraits d'abeille, et chez 91-96% des patients traités par des extraits de guêpes (52,53). La désensibilisation spécifique modifie le système immunitaire afin d'induire une tolérance vis-à-vis des allergènes de venins en cas de nouvelle piqûre par un hyménoptère. On observe une diminution de la réponse des lymphocytes Th2 avec augmentation du nombre de lymphocytes Th1 et du nombre de Treg circulants. Ces derniers ont un rôle essentiel dans cette régulation immunologique (Figure 10): ils sécrètent des médiateurs solubles tolérogènes (interleukines), qui vont permettre de freiner les cellules effectrices de l'inflammation allergique telle que les mastocytes, basophiles et éosinophiles. Ils induisent également, par leur action sur les lymphocytes B, une diminution des IgE spécifiques et une augmentation d'anticorps bloquants IgG4 dirigés contre les allergènes (38,40,54,55). Les injections sous cutanées de venins sont effectuées toutes les 4 semaines après une montée de dose progressive sur trois jours espacées de 15 jours en milieu hospitalier. Un espacement des rappels lors du suivi est possible au cas par cas. Plusieurs études démontrent qu'une durée de désensibilisation de 3 ans est suffisante chez les patients présentant des réactions initiales modérées (6,56). Il est constaté également qu'une durée minimale de 5 ans d'immunothérapie est autant efficace qu'une désensibilisation à vie (57). Cette dernière est réservée pour les patients présentant une réaction initiale très sévère, et les patients allergiques au venin d'abeille ayant un haut risque de nouvelle piqûre. La désensibilisation est indiquée pour les patients présentant une sensibilisation et une réaction initiale cotée au moins Mueller 2 ou Mueller 1 avec qualité de vie altérée (9,58). La désensibilisation n'est pas recommandée en cas de réaction loco régionale isolée, ou de sensibilisation (biologique et cutanée) isolée, cette dernière étant fréquente dans la population générale (9).

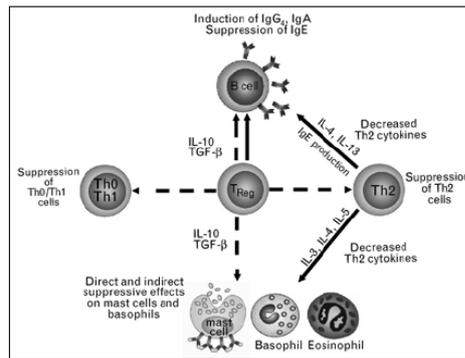


Figure 14 : rôle majeur du lymphocyte T régulateur dans l’immunothérapie spécifique selon Jutel *et al* (40)

Un traitement d’urgence, qui comporte adrénaline auto injectable, antihistaminique, corticoïde et bronchodilatateur, est évidemment à conserver tout au long du suivi du patient. Son utilisation, en fonction de la gravité clinique, doit impérativement être expliqué et montré à chaque prescription au patient.

C. Problématiques posées lors de la prise en charge

L’immunothérapie spécifique est le traitement étiologique de l’allergie sévère aux hyménoptères, dont l’efficacité, la tolérance et une nette amélioration de la qualité de vie ont été démontrées depuis plusieurs années. Une bonne caractérisation des profils à désensibiliser ainsi qu’un suivi clinique et biologique adaptés sont au cœur de la bonne prise en charge de ces patients.

L’identification précise de l’hyménoptère responsable, voire même de l’allergène moléculaire, doit être mis en œuvre avec l’anamnèse et les techniques biologiques. Les méthodes actuellement disponibles sont mises en difficultés aujourd’hui par les réactivités croisées entre les familles protéiques. Un ciblage de l’allergène responsable permettrait d’adapter au mieux l’immunothérapie spécifique et éviter d’induire une potentielle sensibilisation aux autres composants.

La désensibilisation est un traitement long et fastidieux pour le patient. Nous n’avons que peu de recul sur l’utilité du bilan biologique au cours du suivi. Le gold standard pour évaluer l’efficacité est la re-piqûre, qui est en général rare. Il n’y a donc peu d’outil objectif à la disposition du praticien pour apprécier l’efficacité du traitement.

Enfin, les produits de désensibilisation sont des extraits de venins complets, donc contenant des allergènes en quantité variable. Les guêpes *vespula* et *poliste* sont taxonomiquement très proches, donc les allergènes qui en composent leurs venins respectifs le sont également. On ne sait pas à l'heure actuelle si une double désensibilisation est réellement nécessaire chez les patients ayant une double sensibilisation à ces deux guêpes. Il serait théoriquement possible qu'une seule désensibilisation à l'une des deux guêpes suffise à protéger le patient.

D. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude rétrospective est de faire un état des lieux des paramètres biologiques de suivi lors de la désensibilisation aux venins de guêpes. Pour cela, nous avons étudié l'évolution des marqueurs biologiques que sont les IgE, IgG4 spécifiques et du Test d'activation des basophiles au cours de ce traitement.

Les objectifs secondaires sont d'apprécier la place du TAB dans le diagnostic initial et le suivi du traitement, et d'étudier les conséquences biologiques d'une désensibilisation à une guêpe sur les marqueurs de l'autre espèce de guêpe.

II. MATERIELS ET METHODE

A. Population étudiée

Nous avons sélectionné rétrospectivement dans l'unité d'Allergologie du service de Pneumologie du CHU de Clermont Ferrand 32 patients entre 2019 et 2022, âgés d'au moins 18 ans, ayant bénéficiés d'au moins un TAB, quelle que soit la désensibilisation réalisée. Ces patients ont tous au moins une désensibilisation en cours à un, deux ou trois insectes. Le seul critère d'exclusion a été le refus des patients de participer à l'étude.

B. Recueil des données

Nous avons recueilli les données contenues dans les dossiers médicaux, à l'aide du logiciel Redcap. Nous avons colligé les principaux antécédents, ainsi que les facteurs de risque d'exposition et d'anaphylaxie sévère décrits dans la littérature (13,20). L'identification de l'insecte a été recueillie sur les dires du patient et le stade clinique de la réaction initiale a été cotée par le praticien d'après la classification de Mueller (Erreur ! Source du renvoi introuvable.), lors des consultations de suivi.

➤ Tests cutanés

Les tests cutanés sont réalisés par tests intradermiques (IDR) avec les différents extraits disponibles d'abeille (*apis mellifera*), de guêpes *Vespula* (mélange) et de *Polistes* (mélange de *polistes* américaines) (Alyostal®, Stallergenes). Il n'y a pas de pricks tests effectués. Les IDR sont débutées d'emblée à 0.001 µg/mL, puis répétées toutes les 20 min, en passant à une concentration 10 fois supérieure jusqu'à obtenir une réaction positive (augmentation de la papule d'au moins 3 mm par rapport à la papule d'injection) ou jusqu'à la concentration de 1 µg/mL maximum (limite de positivité avec bonne sensibilité et bonne spécificité). Si la réaction clinique initiale est sévère, par prudence nous débutons à des dilutions plus importantes (jusqu'à 0.000001 µg/mL dans cette étude). Pour valider l'interprétation, des témoins positifs (histamine) et négatifs (chlorure de sodium) sont systématiquement réalisés en pricks. Les résultats sont inscrits dans Redcap® par positivité suivant la dilution, avant le début de la désensibilisation et pendant le suivi.

➤ IgE et IgG4

Les IgE et IgG4 ont été analysés dans le laboratoire d'immunologie de Clermont Ferrand, par la même méthode d'immunofluorescence ImmunoCAP® (FEIA (Fluorometric enzyme-linked immunoassay)) (ThermoFisherScientific, Norvège). Les niveaux d'IgEs sont exprimés en unité arbitraire (kUa/l) et considérés comme biologiquement positifs à partir de 0.10 kUa/L. Le dosage est linéaire pour les valeurs comprises entre 0.10 et 100 kU/L. Les IgG4 sont eux exprimés en mg/L, il n'y a pas de seuil de positivité. Des rajouts d'analyse sur les sérothèques conservées (-80°C) ont été effectués afin de combler les données manquantes.

➤ Test d'activation des basophiles (TAB)

Le TAB est effectué sur sang total (tube EDTA) et utilise les kits Flow CAST et B-CCR (Laboratoires Bühlmann, Suisse). Les allergènes testés, à une concentration de 11,5 ng/mL, sont les suivants (BÜHLMANN CAST Allergens): BAG2-I3 Venin de guêpe *Vespula*, BAG2-I77 Venin de guêpe *Poliste* européenne, BAG2-I75 Venin de frelon européen et BAG2-I1 Venin d'abeille domestique.

50 µL de sang sont stimulés pendant 15 min à 37°C avec 100 µL d'extrait allergénique à concentration croissante. Six concentrations d'allergènes ont été testées par un facteur de dilution de 5 de 11.5 ng/mL à 3.7 pg/mL pour les extraits de guêpes et de frelon, et par un facteur 2 de 11.5 ng/mL à 0.36 ng/mL. Des anticorps monoclonaux qui reconnaissent le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI) et le N-Formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) ont été utilisés comme contrôles positifs. Pour le contrôle négatif, la solution d'allergène est mise en contact avec le même volume de tampon de stimulation. Avant la lyse cellulaire, un marquage est effectué avec CD63-FITC, CD203c-PEcy5.5 et CCR3-PE. Les basophiles ont été sélectionnés en fonction de la fenêtre SSC_{low}/CCR3⁺ sur le contrôle négatif, et les basophiles activés en fonction de la fenêtre CDR3/CD63⁺ sur le contrôle positif. Les cellules ont été acquises sur le cytomètre en flux BD FACSCanto II (*Becton Dickinson Bioscience, Californie, USA*). Au moins 500 basophiles ont été analysés en utilisant le logiciel Flowlogic software (version 7.3, Miltenyi Biotec, Allemagne). Les cellules mortes et les cellules doublons ont été exclus respectivement par un ciblage FSC/SSC et SSC-A/SSC-H. L'activation des basophiles est exprimé en pourcentage d'expression de CD63 (%CD63⁺) sur les cellules ciblés sur SSC_{low}/CCR3⁺. Le seuil de positivité est défini à 15% pour les venins de guêpe et à 10% pour l'abeille. Les patients présentant une activité basophilique basale de plus de 5 % dans le contrôle négatif sont exclus.

Les résultats des TAB sont exprimés dans cette étude par le CD Max, le CD sens et l'AUC (Figure 3). Le CDmax est défini par le pourcentage maximal de basophiles activés (CD 63 ou CD203) quel que soit la concentration de l'allergène.

Pour apprécier le seuil de sensibilité des basophiles aux allergènes, nous avons utilisé trois paramètres décrits dans la littérature : CDmax, CDsens et AUC. CDmax correspond à la proportion de basophiles activés (exprimant CD63 ou CD203) et ce quel que soit la concentration d'allergène.

Le CDsens est la concentration d'allergène qui permet d'activer la moitié des basophiles totaux. Le CD sens est obtenu en multipliant par 100 l'inverse d'EC50 ($CD_{sens} = 1 / EC_{50} * 100$). EC50 correspondant à la concentration d'allergène minimale entraînant la dégranulation de 50% des basophiles totaux. Enfin, l'aire sous la courbe (AUC) représente la surface présente entre la courbe et l'axe des abscisses et permet d'apprécier la réponse des basophiles au fil des concentrations.

Un test d'activation basophile pour les insectes suspectés a été effectué pour chaque patient a maxima dans les 6 mois après le début de la désensibilisation puis de façon annuelle.

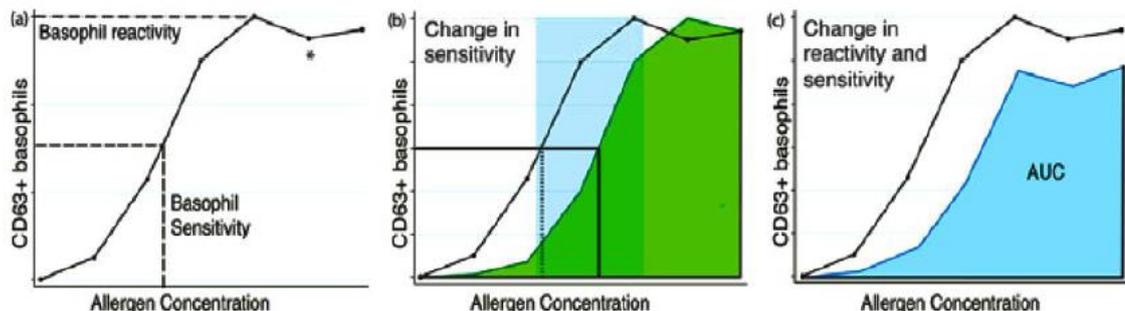


Figure 15 : (a) La réactivité des basophiles est la dose à partir de laquelle la réponse maximale se produit (CDmax). (b) La sensibilité des basophiles est la concentration d'allergène à laquelle la moitié de la réponse maximale se produit (EC50). (c) L'aire sous la courbe (AUC) dose-réponse correspond à la surface présente entre la courbe et l'axe des abscisses (concentration d'allergène). Cette valeur permet de mesurer la réponse des basophiles en combinant la réactivité et la sensibilité des basophiles. D'après Hoffman *et al* (59).

Afin d'apprécier la positivité globale du TAB et de pouvoir comparer ces résultats au cours du temps pour un même patient, nous avons introduit une échelle numérique du TAB qui prend en compte la dernière dilution d'allergène permettant une activation des basophiles au-dessus du seuil de positivité (i.e. 15 %) quel que soit le marqueur considéré (CD63 ou CD203c) (Tableau III). La cotation se fait entre 0 et 6. Un TAB négatif est donc coté 0/6, un TAB positif jusqu'à la dernière dilution est coté 6/6. Ainsi cette cotation, à l'instar de l'AUC et du CDsens, associe en plus du niveau d'activation des basophiles (% de CD63 ou % de CD203c), la dernière

dilution d'allergène considérée comme positive, permettant une meilleure appréhension de la sensibilité des basophiles que le seul CDmax. L'intitulé actuel est le commentaire mentionné par le biologiste sur le compte rendu final de l'examen.

Positivité globale du test	Intitulé actuel	BP Scale
Pas d'activation	TAB négatif	0/6
Positif à la solution non diluée	TAB très faiblement positif	1/6
Positif jusqu'au 1/5e	TAB faiblement positif	2/6
Positif jusqu'au 1/25e	TAB positif	3/6
Positif jusqu'au 1/125e	TAB fortement positif	4/6
Positif jusqu'au 1/625e	TAB très fortement positif	5/6
Positif jusqu'au 1/3125e	TAB très très fortement positif	6/6

Tableau III : Basophil's patient activation scale (BP scale)

C. Immunothérapie spécifique

Nous effectuons en Hôpital de jour d'allergologie un protocole ultra rush J1 - J15 - J45 afin d'atteindre la dose d'entretien très rapidement. Le J1 est effectué en 6 injections sous cutanées, le J15 en 2 injections et le J45 en 1 injection. La dose totale cumulée par séance correspond à la dose d'entretien : 100 µg pour les guêpes et abeille, et 200 µg pour les frelons, les patients à haut risque, ou pour les échecs à 100 µg (réaction aux injections de l'immunothérapie ou lors d'une nouvelle piqûre pendant l'immunothérapie) qu'on administre toutes les 4 semaines en entretien.

D. Analyse statistique

Les analyses statistiques et les présentations graphiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism version 8.0 (Graph-Pad Software). La population a été exprimée en nombres et en pourcentages pour les variables catégorielles. Pour les variables quantitatives, les résultats ont été exprimés en termes de médiane ± intervalle interquartile (IQR) dans les tableaux et les figures. Afin de suivre l'évolution des marqueurs biologiques depuis le début de la mise en place de l'immunothérapie, nous avons rassemblé les données en deux groupes comparatifs : les données générées la même année que le début de l'ultrarush et avant ont été regroupées sous le terme année 0. Les données générées après le début de la désensibilisation ont été regroupées sous le terme année +1. Afin de comparer les groupes Année 0 et année + 1 deux types d'analyses ont été effectués : une analyse appariée individuelle, par patient, représentant l'effet de la désensibilisation sur les paramètres biologiques considérés en fonction du temps.

Cependant un certain nombre de données manquantes les années suivant le début de l'ITS ne nous autorise pas à faire des tests statistiques. C'est pourquoi, une deuxième analyse non appariée mesure l'effet de la désensibilisation sur l'ensemble du groupe considéré. L'analyse statistique des variables continues, c'est-à-dire les données non appariées avant/après la désensibilisation, a été réalisée avec un test t de student non apparié. Tous les tests étaient bilatéraux, avec une erreur de type I fixée à 0,05. Aucune correction pour les tests multiples n'a été appliquée dans l'analyse des résultats secondaires (60).

III. RESULTATS

A. Population générale

La cohorte est constituée de 24 hommes (75%) et de 8 femmes, de 36 à 76 ans (âge médian 55.5 ans) (Tableau IV4). La moyenne d'âge est de 55,5 ans, 84,4 % ont plus de 40 ans, ce qui est en soi un facteur de risque d'anaphylaxie sévère.

Parmi les autres facteurs, 31,2 % des patients ont des antécédents de maladie cardiovasculaire et certains (25%) sont traités par bêtabloquant et/ou IEC/ARA2 .

Aucun de nos patients ne présente de mastocytose ou de tryptasémie basale augmentée. Aucun patient ne présente de contre-indication à la désensibilisation.

Une réaction initiale cotée au moins Mueller 2 est présente chez 90,6% des patients.

L'insecte piqueur le plus représenté est la guêpe dont l'espèce est non identifiée (53,1%). L'identification exacte reste toujours délicate pour les patients : 31,25 % n'ont pas reconnu la nature même de l'insecte.

Les tests cutanés effectués lors de la consultation initiale sont exposés dans le Tableau V. Des tests cutanés positifs supérieurs à $1/10000^{\text{ème}}$ sont présents chez 6 patients. On retrouve chez 16 patients sur 32 des tests cutanés positifs au $1/10^{\text{ème}}$ et moins pour les deux guêpes. Les IDR pour les abeilles sont négatives chez 14 patients.

Caractéristiques	N (%)
Patients	32 (100)
Hommes	24 (75)
Age médian	55,5
Facteurs de risque	
Exposition fréquente	
Apiculture	4 (12,5)
Métier d'extérieur	7 (21,9)
Activités d'extérieurs	3 (9,4)
Anaphylaxie sévère	
ATCD réaction sévère Mueller 3/4 ou 2 avec obstruction VAS	18 (56,2)
Age > 40 ans	27 (84,4)
maladie cardiovasculaire	10 (31,2)
asthme	1 (3,1)
Traitement Beta bloquant	1 (3,1)
IEC/ARA2	7 (21,9)
Stress physique ou psychologique	nr
Tryptase basale > 11.4 µg/L	0
Mastocytose	0
Autres antécédents	
Maladie auto immune	0
Immunodéficience primaire ou acquise	0
cancer	0
Grossesse en cours	0
Insecte piqueur	
Guêpe indifférenciée	17 (53,1)
Guêpe <i>Vespula</i>	2 (6,2)
Guêpe <i>Poliste</i>	2 (6,2)
Abeille	1 (3,1)
Frelon	2 (6,2)
Insecte inconnu	10 (31,25)
Mueller Pré ITS	
Mueller 1	3 (9,4)
Mueller 2	10 (31,2)
Mueller 3	8 (25)
Mueller 4	11 (34,4)

Tableau IV : caractéristiques de la population. Nr : Non renseigné

Patient	Nature ITS	Mueller	IDR VESPULA	IDR POLISTE	IDR ABEILLE	I3	I77	I4	I211	I209	I210
9	<i>Vespula</i>	1	1/10	1/10	négatif	28,4	21,4	12,8	0,1	77,1	26,6
11	<i>Vespula</i>	1	1/10	1/10	négatif	15	19,7	11,6	3,89	8,34	8,07
21	<i>Vespula + Poliste</i>	1	1/10	1/10		7,69	9,92	14,3	0,1	7,66	10,1
2	<i>Vespula + Poliste + abeille</i>	2	1/10	1/10	1/10	1,71	0,1	0,93	0,1	1,46	1,16
5	<i>Vespula</i>	2	1/10	1/10	1/10	32	6	5	2	41,6	10,2
8	<i>Vespula</i>	2	1/10	1/10	négatif	12,7			0,1	16,3	16
12	<i>Vespula</i>	2	1/10	1/10		17,8	14,4		1,15	24,9	19,4
20	<i>Vespula</i>	2	1/10	1/10	1	0,71	0,17	0,21	0,1	0,67	0,27
26	<i>Vespula</i>	2	1/1000	1/1000	négatif	5,05		2,01	0,1	5,74	4,2
32	<i>Poliste</i>	2	négatif	1/100	négatif	1,08	1,81	8,2	0,96	0,7	1,71
33	<i>Vespula + Poliste</i>	2	1/10	1/10	négatif	12,6		9,56	0,1	13,4	9,65
34	<i>Vespula</i>	2	1/10000	1/10000		6,88	4,04	3,81	2,2	4,45	2,4
36	<i>Vespula</i>	2	1/1000	1/10		36,8	33	29,2	44,6	0,1	0,23
3	<i>Vespula + Poliste</i>	3	1/10	1/10		7,46	6,79		0,1	7,07	6,79
4	<i>Vespula + Poliste</i>	3	1/10	1/10		53	27,8	25,4	3,84	48,4	37,3
10	<i>Vespula</i>	3	1/10	négatif	négatif	5		1,52	0,1	3,66	2,47
14	<i>Vespula</i>	3	1/10	1/10	négatif	33,8		11,7	38,7	1,41	0,3
22	<i>Vespula</i>	3	1/100	1/100	1	0,98		0,94	0,1	0,6	0,69
27	<i>Vespula</i>	3	1/10	négatif	négatif	0,24		0,67	0,1	0,51	1,56
30	frelon	3	1/1000	1/1000	1/10	4,12	3,27		0,23	4	3,59
31	<i>Poliste</i>	3	1/100	1/100		0,37	0,41		0,1	0,51	0,61
1	<i>Poliste</i>	4	1/100	1/10	négatif	3,11	19,4	14,7	0,1	4,71	21,9
7	<i>Vespula + Poliste</i>	4	1/1000	1/1000	1/1000	35,6	2,72	5,04	4,92	11,8	4,35
13	<i>Vespula</i>	4	1/10000	1/10		17,2	2,06	1,48	0,1	19,9	4,02
15	frelon	4	1/10000	1/10000	négatif	7,27	7,82		0,1	6,99	9,35
16	<i>Vespula</i>	4	1	1	négatif	4,79	2,61		0,12	2,91	3,66
17	<i>Vespula</i>	4	1/10	1/10	1/10	41,3	4,82		18,4	27,2	1,14
23	<i>Vespula + Poliste</i>	4	1/1000000	1/1000000		100	100	100	100	100	100
28	Frelon	4	1/10000	1/10000	négatif	6,77	1,65	1,8	1,88	4,38	2,65
29	<i>Vespula</i>	4	1/10	1/10	1/10	16	2		8,16	7,5	4,34
35	<i>Vespula</i>	4	1/1000	1/1000	négatif	15,7	4,12	3,88	13,6	3,61	2,41
37	<i>Vespula</i>	4	1/100000	négatif	1	2,26	0,36		0,1	2,51	0,84

Tableau V : tests cutanés et IgE spécifiques de venins totaux et recombinants avant le début de la désensibilisation.

I3 : Guêpe *Vespula* enrichie en rVes V 5. I77 : Guêpe *Poliste* européenne enrichie en rPol d 5. I4 : Guêpe *Poliste* enrichie en rPol d 5. I211: allergène recombinant rVes V 1. I209 : allergène recombinant rVes V 5. I210: allergène recombinant rPol d 5

Le Tableau VI répertorie les patients qui présentent plusieurs TAB au cours de leur suivi, dont la cotation générale (BP scale) a été effectuée en utilisant les mêmes dilutions. Les résultats des TAB sont exprimés avec les CDmax, AUC, CDsens pour les deux récepteurs et la BP scale. L'an 0 correspond à l'année de désensibilisation.

Concernant les 7 patients désensibilisés à la *vespula* : 5 patients (patients 11, 26, 10, 22 et 17) ont bénéficié d'un TAB l'année de leur désensibilisation. Tous, hormis le patient 17, ont vu leurs résultats de TAB diminuer l'année suivante pour la guêpe *vespula* mais également pour la guêpe *poliste*. Les patients 5 et 16 quant à eux ont bénéficié d'un test plus tard dans leur suivi. Les résultats pour ces patients sont plus mitigés, on n'observe pas de diminution franche de leurs résultats au cours du temps que ce soit pour la *vespula* ou pour la *poliste*, hormis pour le TAB *vespula* du patient 5.

Les patients 31 et 1 sont les patients désensibilisés à la *poliste* seule. Pour le patient 31, le premier TAB a été effectué l'année de désensibilisation. On n'observe pas de différence de résultats sur le TAB de l'année suivante, sur la *poliste* et la *vespula*. Pour le patient 1 on observe également une constance dans les résultats des deux TAB.

Parmi les patients doublement désensibilisés (patients 21, 4, et 23) à la *vespula* et à la *poliste*, seuls les patients 4 et 23 présentent un TAB initial à l'an 0. On observe une diminution des paramètres pour les deux guêpes au cours du temps pour ces deux patients. Pour le patient 21, le TAB reste globalement stable d'une année sur l'autre.

		BP Scale CDmax63 CDmax203 AUC63 AUC203 CDsens63 CDsens203														
Patient	Insecte ITS	Muebler pré ITS	TAB VESPULA			TAB POLISTE			TAB FRELON							
			An.0	An.1	An.2	An.3	An.4	An.0	An.1	An.2	An.3	An.4	An.0	An.1	An.2	
11	Veuspula	1	3/6 90 85 653 797 57 57	2/6 48 77 239 467 18 26				4/6 82 88 626 829 63 202	3/6 65 84 458 745 53 96							
21	Veuspula + Poliste	1		2/6 48 66 234 397 18 25	2/6 77 90 388 652 19 57				1/6 12 33 57 156 18 17	2/6 53 976 255 477 17 29						
5	Veuspula	2		6/6 59 71 339 548 23 67	3/6 79 0 425 648 20 71				2/6 21 46 117 258 281 21	3/6 11 54 62 290 20 20						
26	Veuspula	2	2/6 51 74 317 539 28 57	1/6 6 18 40 143 80 68				3/6 69 80 562 728 74 104	1/6 3 16 12 88 13 12605							
4	Veuspula + Poliste	3	87 79 869 800 4325 8996			3/6 94 76 760 724 72 314						3/6 89 71 644 680 56 135				
10	Veuspula	3	3/6 59 83 429 707 56 90	1/6 10 54 76 476 87 95				2/6 55 74 282 429 18 23	0/6 1 - 5 - 12 -							
22	Veuspula	3	5/6 47 57 443 553 258 388	1/6 5 24 45 135 0 21				2/6 8 29 39 178 17 26	1/6 8 36 62 196 80 20							
30	frelon	3	2/6 11 61 75 379 29 27	0/6 8 7 82 68 2552929835									3/6 56 69 305 587 20 84	0/6 7 13 68 120 11765 129		
31	Poliste	3	0/6 7 7 70 25 1546 16500	1/6 13 60 68 328 18 20				0/6 6 6 30 49 39178 2127	0/6 3 6 26 48 601 ent							
1	Poliste	4		2/6 16 67 101 419 27 28	2/6 26 77 133 438 18 22				2/6 50 87 250 585 18 42	2/6 52 87 240 538 17 27				2/6 17 74 103 454 22 25	2/6 37 87 187 620 18 55	
16	Veuspula	4			2/6 3 11 34 97 108 158	3/6 79 56 750 362 777 5525	3/6 67 86 345 685 19 74					2/6 80 61 498 468 30 66	3/6 16 64 101 347 27 105			
17	Veuspula	4	3/6 80 93 455 799 22 105	3/6 87 91 595 797 50 109				1/6 25 82 124 541 18 36	0/6 4 7 - - - -							
23	Veuspula + Poliste	4	6/6 94 82 942 827 494 2810	6/6 89 94 903 966 3211 10271				4/6 90 81 724 796 71 294	6/6 78 92 670 920 131 2439							

Tableau VI : résultats des TAB pour les patients ayant bénéficié de plusieurs TAB au cours de leur suivi.

ITS : immunothérapie spécifique. Les CDmax sont exprimés en %.

B. Groupe de patients en cours de désensibilisation à la guêpe *vespula*

1. Description de l'ensemble du groupe

	n	Mueller 1	Mueller 2	Mueller 3	Mueller 4
		2	7	4	6
IDR ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Vespula</i>	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,1 [0,001;0,1] n=7	0,1 [0,08;0,1] n=4	0,05 [0,0003;0,1] n=6
	<i>poliste</i>	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,1 [0,05;0,1] n=7	0,1 [0,03;0,08] n=4	0,1 [0,1;0,1] n=6
	abeille	Négatif	négatif	négatif	0,1 [0,1;0,5] n=6
IgE (Ku/l)	i3	21,7 [18,3;25,0] n=2	12,7 [6,0;25,0] n=7	3,0 [0,8;12,2] n=4	15,7 [4,8;17,2] n=5
	i77	20,5 [20,1;21,0] n=2	6,0 [4,0;14,4] n=5	pas de données	2,6 [2,1;4,1] n=5
	i4	12,2 [11,9;12,5] n=2	3,8 [12,0;5,0] n=5	1,2 [0,9;4,1] n=4	2,7 [2,1;3,3] n=2
	i211	2,0 [1,0;2,9] n=2	1,1 [0,1;2,1] n=7	0,1 [0,1;9,7] n=4	0,1 [0,1;13,6] n=5
	i209	42,7 [25,5;59,9] n=2	5,7 [2,5;20,6] n=7	1,0 [0,6;2,0] n=4	3,6 [2,9;19,9] n=5
	i210	17,3 [12,7;22,0] n=2	4,2 [1,3;13,1] n=7	1,1 [0,6;1,8] n=4	2,4 [1,1;3,7] n=5
TAB VESPULA	CD Max 63	90 n=1	79,5 [60,7;95,2] n=4	59 [53;73,5] n=3	74,5 [72;77,2] n=2
	AUC 63	653 n=1	613 [332,7;889,5] n=4	443 [436;538,5] n=3	464,5 [459,7;469,2] n=2
	CD Sens 63	57 n=1	107,5 [87,2;115,2] n=4	56 [56;157] n=3	36,6 [29,2;43,7] n=2
	CD Max 203	85 n=1	80,5 [72,2;88,2] n=4	67 [62;75] n=3	88 [85,5;90,5] n=2
	AUC 203	797 n=1	709,5 [494,2;890,2] n=4	630 [591;668,5] n=3	786,5 [780,2;792,7] n=2
	CD Sens 203	57 n=1	318 [112,5;811,5] n=4	117 [103,5;352,5] n=3	143,5 [124,2;162,7] n=2
TAB POLISTE	CD Max 63	82 n=1	63 [48;70,7] n=4	8 [5,5;31,5] n=3	13,5 [7,7;19,2] n=2
	AUC 63	626 n=1	418,5 [235,5;593] n=4	282 [160,5;458] n=3	67,5 [39;95,5] n=2
	CD Sens 63	63 n=1	79,5 [60;134] n=4	18 [17,7;37] n=3	1763 [891;2637] n=2
	CD Max 203	88 n=1	77,5 [67,2;83,2] n=4	29 [20;51] n=3	45 [26,5;63,5] n=2
	AUC 203	829 n=1	602 [419,7;768,2] n=4	179 [123,5;303] n=3	301,5 [181,7;421,2] n=2
	CD Sens 203	202 n=1	186 [85,5;280,5] n=4	25 [24;25,5] n=3	118,5 [77,2;159,7] n=2

Tableau VII : ensemble des données initiales du groupe de patients désensibilisés à la guêpe *vespula* seule.

Ce groupe est constitué de 19 patients en cours de désensibilisation vis-à-vis de la guêpe *vespula* seule. Parmi eux, deux patients sont cotés Mueller 1 (patients 9 et 11) : les tests cutanés sont positifs à 1/10 seulement et les IgE sont augmentés à des taux assez élevés (pour I3 28,4 kU/L et 15 kU/L respectivement). Ces deux patients présentent un profil de sensibilisation global pour l'antigène 5. Leur sensibilisation biologique est d'ailleurs globalement supérieure aux patients qui ont présenté une réaction Mueller 4, hormis pour le patient 17 (I3 à 41,3 KU/L). Le TAB pour le patient 9 est globalement fortement positif (1/125^e) vis-à-vis de la guêpe *vespula* et très faiblement positif à la guêpe *poliste* (positif en pur), celui du patient 11 est positif au 1/25^e pour la guêpe *vespula* mais fortement positif (1/125^e) pour la guêpe *poliste*.

De la même façon, 7 patients dans ce groupe ont eu une réaction princeps cotée Mueller 2, 4 patients ont décrit une réaction initiale compatible avec une cotation Mueller 3 et enfin 6 patients ont développé des symptômes sévères cotés Mueller 4 à la suite d'une piqûre de guêpe (Tableau VII). De façon étonnante, on ne remarque pas de lien entre la sévérité de la réaction

clinique initiale d'une part, et les taux d'IgEs i3, les résultats des IDR ou encore les résultats des TAB d'autre part (Tableau VII). En effet, le groupe Mueller 4 présente un taux médian d'IgEs i3 supérieur aux autres groupes mais un taux d'IgEs i209 inférieur au groupe Mueller 2, les valeurs du groupe Mueller 3 sont quant à elles inférieures à celle des deux autres groupes. Il en est de même pour les résultats des TAB *vespula* : le groupe Mueller 4 présente un CDmax, AUC et CDsens supérieurs aux autres groupes uniquement pour lors de l'expression du CD 203. Les résultats du groupe Mueller 3 sont là encore en dessous des deux autres groupes. A noter que le groupe Mueller 4 présente un seuil de positivité cutané plus bas que les autres groupes.

Néanmoins, certains profils de sensibilisation méritent d'être soulignés (Tableau V).

Sur l'ensemble du groupe on remarque deux patients (36 et 14), respectivement appartenant au groupe Mueller 2 et 3, qui présentent un profil de sensibilisation clair envers la phospholipase A1 : le recombinant Ves V 1 (i211) est majoritaire par rapport aux autres recombinants (respectivement 44,6 et 38,7 KU/L). Les TAB correspondants sont en accord avec ces profils. Pour le patient 36, le TAB a une positivité globale pour la guêpe *vespula* à la dilution 1/125e contre 1/25e pour la guêpe *poliste*. Le TAB du patient 14 a une positivité globale pour *vespula* à la dilution 1/25e alors que le TAB pour la *poliste* est retrouvé négatif.

Le patient 17 (groupe Mueller 4) quant à lui présente un profil de sensibilisation prédominant au venin *vespula*, les recombinants i3 i209 et i211 étant largement majoritaires : son TAB initial présente une positivité globale à la guêpe *vespula* jusqu'à la dilution 1/25e et une positivité, non négligeable, à la *poliste* jusqu'au 1/5e.

Enfin, le patient 13 (groupe Mueller 4) est un profil de sensibilisation largement majoritaire à ves v 5 (i209) (19.9 KU/L) : son TAB global est positif jusqu'à la dilution 1/25e pour la guêpe *vespula* mais retrouvé négatif pour la guêpe *poliste*.

2. Evolution avant et pendant le début de la désensibilisation

L'analyse de l'effet de l'immunothérapie simple vis-à-vis de la guêpe *Vespula* en distinguant les patients selon la gravité de la réaction initiale n'a pas été possible en raison du faible effectif de patients dans chaque groupe Mueller (Tableau VII). C'est pourquoi nous avons pris le parti d'analyser les données de façon globale en s'affranchissant de la sévérité de la réaction. De plus, afin de suivre l'évolution biologique des différents marqueurs nous avons rassemblé les données en deux groupes : le premier « an 0 » regroupe les données initiales recueillies dans l'année où la désensibilisation a débuté et le second « an >1 » regroupe les

données collectées dans les années de suivi après 1 an de désensibilisation. Les patients ne possédant pas le même nombre d'années de suivi, nous avons rentré dans ce groupe « an > 1 » de façon arbitraire la donnée la plus élevée sur l'ensemble des années disponibles.

Aussi, deux types d'analyses ont été effectués : une analyse appariée individuelle, par patient, représentant l'effet de la désensibilisation sur les paramètres biologiques considérés (panel de gauche sur les figures 16 17 18 19 20 21 22) en fonction du temps. Cependant un certain nombre de données manquantes les années suivant le début de l'ITS ne nous autorise pas à faire des tests statistiques. C'est pourquoi, une deuxième analyse non appariée mesure l'effet de la désensibilisation sur l'ensemble du groupe considéré (panel de droite sur les figures 16 17 18 19 20 21 22).

→ TAB

L'analyse appariée des données du TAB montre que l'ITS permet une diminution du CDmax CD63 et de l'AUC CD63 vis-à-vis d'i3 chez 67% des patients au moins un an après le début de la désensibilisation (Figure 16A, panel de gauche). L'analyse de ces mêmes marqueurs en considérant cette fois-ci l'expression de CD203c permet d'apprécier l'effet de la désensibilisation chez 67% à 83 % des patients (67 % des patients sont répondeurs selon le CDmax CD203c, 80% selon l'AUC CD203c, Figure 16B, panel de gauche). De la même façon, l'analyse appariée des données du TAB montre que l'ITS permet une diminution du CDmax CD63 et de l'AUC CD63 vis-à-vis d'i77 chez 67% des patients (Figure 16A, panel de gauche). Néanmoins l'effet de l'ITS est moins probant si l'on considère le marqueur CD203c où seulement 20 % (CDmax CD203c) et 50 % (AUC CD203c) sont répondeurs (Figure 16B, panel de gauche).

L'analyse non appariée de la globalité du groupe montre une tendance franche à la diminution du CDmax au cours de la désensibilisation pour les deux insectes. Cette décroissance est plutôt marquée pour la guêpe *Vespula i3* car la différence est significative pour les CDmax CD63 ($p < 0,05$; Figure 16A), et quasi significative pour le CDmax CD203 ($p = 0,08$; Figure 16B). Bien que l'on observe une diminution du CDmax vis-à-vis de la guêpe poliste i77, la différence n'est cependant pas significative que ce soit via l'analyse du marqueur CD63 ($p=0.16$, Figure 16A panel de droite) ou via l'analyse du marqueur CD203c ($p=0.34$, Figure 16B, panel de droite). Cela corrobore les données de l'AUC qui tend à diminuer globalement pour les deux insectes et sur les deux récepteurs (Figure 16) avec globalement une diminution plus franche vis-à-vis de la guêpe *Vespula i3* ($p = 0,07$ pour CD63 ; $p = 0,10$ pour CD203 ; Figure 16) que pour la *poliste* ($p = 0,11$ pour CD63 ; $p = 0,35$ pour CD203 ; Figure

16). Concernant les CD sens, on ne retrouve pas de différence significative au cours du temps, quelque soit le récepteur étudié et quelque soit l'insecte considéré (guêpe *Vespula* ou guêpe *Poliste*). A noter que l'on observe une tendance à la baisse uniquement pour la guêpe *vespula*.

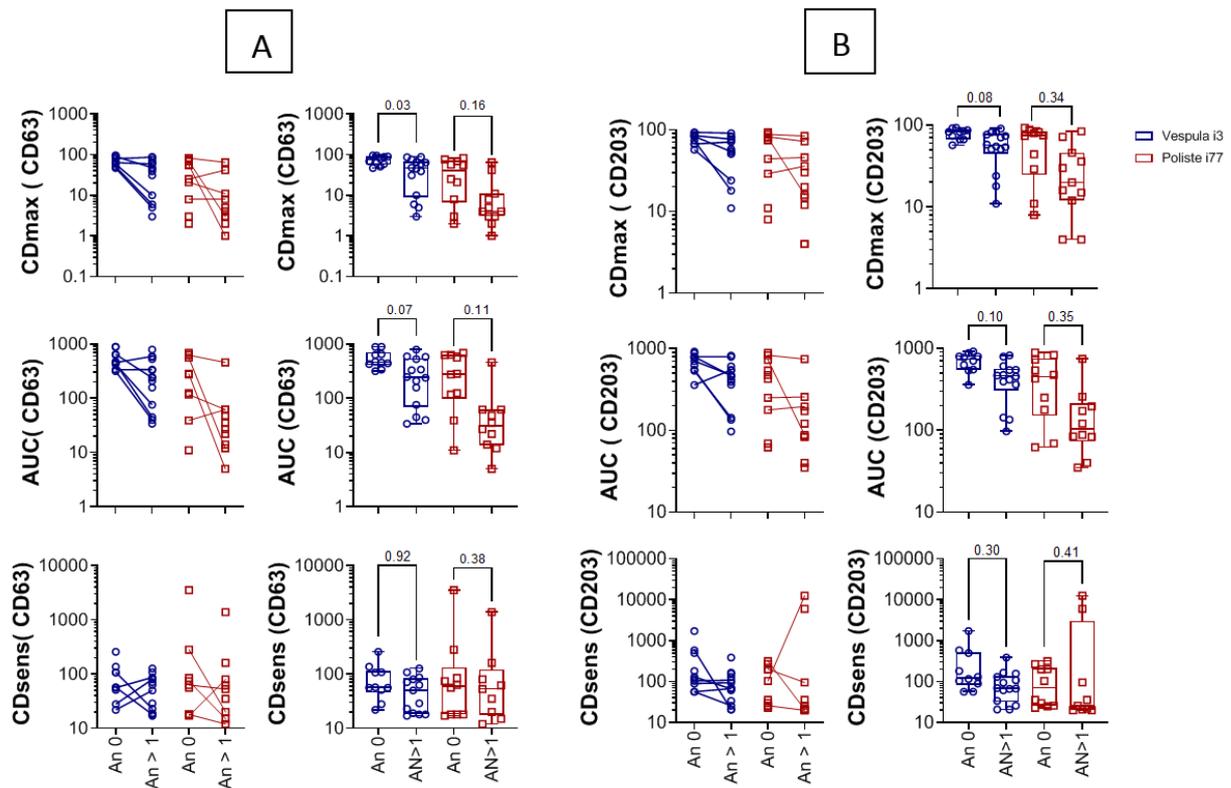


Figure 16 : Analyse des paramètres du TAB (CDmax, AUC et CDsens) vis-à-vis des extraits globaux de vespula et de poliste en fonction des récepteurs CD63 (A) et CD203c (B) avant et pendant le début de la désensibilisation.

➔ IgE spécifiques

L'analyse appariée montre que l'ITS permet une diminution des valeurs des IgEs envers les extraits globaux et des recombinants pour la guêpe *Vespula*. En effet, cette diminution au cours du temps est constatée chez 54% patients pour i3 et i211, chez 50% du groupe pour i209 (Figure 17 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** A, panel gauche). Il en est de même pour les IgE spécifiques de la guêpe *poliste* : on constate chez 57 % des patients une diminution d'i4, i77 et i210 (Figure 17A, panel gauche).

L'analyse non appariée des taux d'IgEs vis-à-vis des extraits globaux des deux guêpes (i3, i4 et i77) ne montre pas de différence significative au cours de la désensibilisation. Pour les IgEs vis-à-vis d'i4, une très légère diminution est observée bien qu'elle soit non significative ($p=0.09$) (Figure 17A, panel de droite). De la même façon, les taux d'IgEs recombinants des

deux guêpes (i211, i209 et i210) semblent quant à eux plutôt constants au cours du temps (Figure 17A, panel de droite).

➔ IgG4

L'analyse appariée permet de constater une augmentation franche des IgG4 spécifiques des extraits globaux et des recombinants pour les deux guêpes. En effet, 75 à 85% des patients de ce groupe voient leurs taux d'IgG4 envers i3, i211 et i210 augmenter (respectivement 80%, 75% et 85%) (Figure 17B, panel de gauche). Il en est de même pour la guêpe *poliste*, entre 67 et 83% des patients présentent une augmentation des IgG4 spécifiques de cette guêpe (67% pour i4, 83% pour i77 et 75% pour i210) (Figure 17D, panel de gauche).

Concernant l'analyse non appariée : les taux des IgG4 spécifiques pour la guêpe *vespula*, qu'ils soient envers l'extrait global que vis à vis des recombinants, augmentent de façon significative ($p < 0.05$ pour i3 et i211, $p = 0.06$ pour i209) (Figure 17B, panel de droite). Pour la *poliste*, cette augmentation est également constatée bien qu'elle soit non significative pour i77 et i210 (respectivement $p = 0.11$ et $p = 0.20$, figure 17B panel de droite). En revanche, les IgG4s vis-à-vis de la guêpe *poliste* i4 ne varient pas au cours de la désensibilisation ($p = 0.75$; Figure 17B, panel de droite).

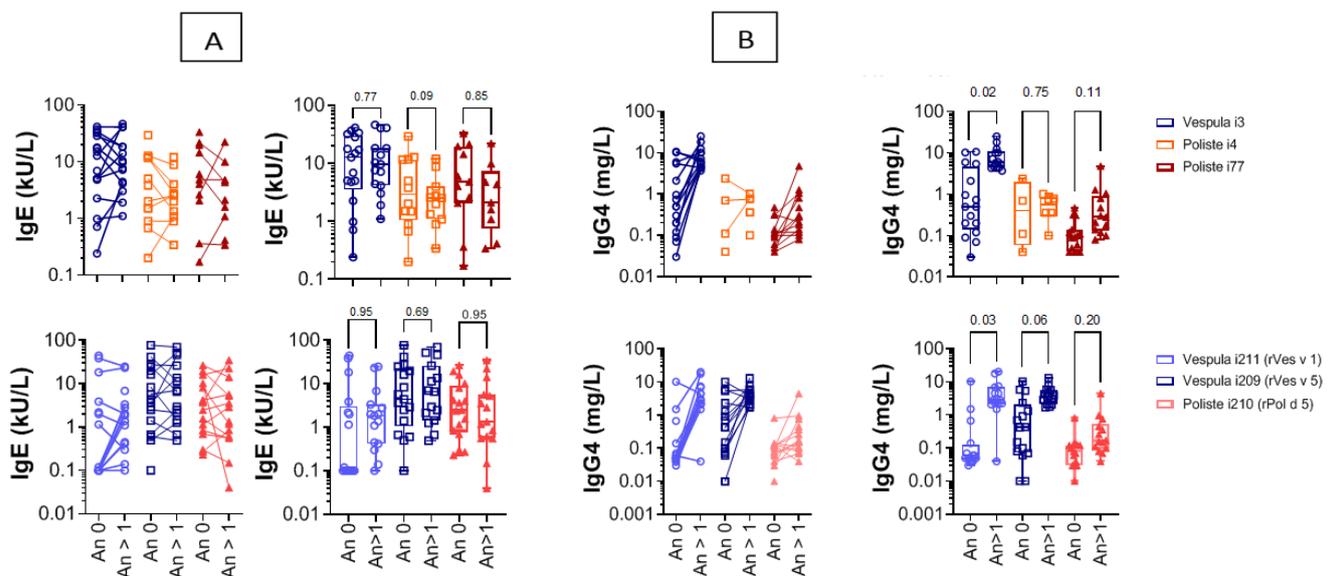


Figure 17 : Dosage des IgEs (A) et des IgG4s (B) des extraits globaux (I3, I4 et I70) et des recombinants (I211, I4 et I210) avant et pendant le début de la désensibilisation.

→ Rapport IgE/IgG4

Pour ce rapport, l'analyse appariée (Figure 18, panel de gauche) montre une nette diminution quel que soit l'extrait global ou les recombinants et quelle que soit la guêpe (92% et 85% des patients ont un rapport IgEs/IgG4s vis-à-vis d'i3 et d'i209 respectivement qui diminuent au cours de la désensibilisation) (Figure 18, panel de gauche).

Enfin, l'analyse non appariée montre une diminution globale de ce rapport pour les 3 allergènes de la guêpe *vespula* au cours du traitement, avec une prédominance pour rVes V 5 (i209) ($p=0.07$) (Figure 18, panel de droite). On constate également une diminution globale concernant les allergènes de la guêpe *poliste*, avec une différence plus marquée pour i77 ($p = 0.08$) (Figure 18, panel de droite).

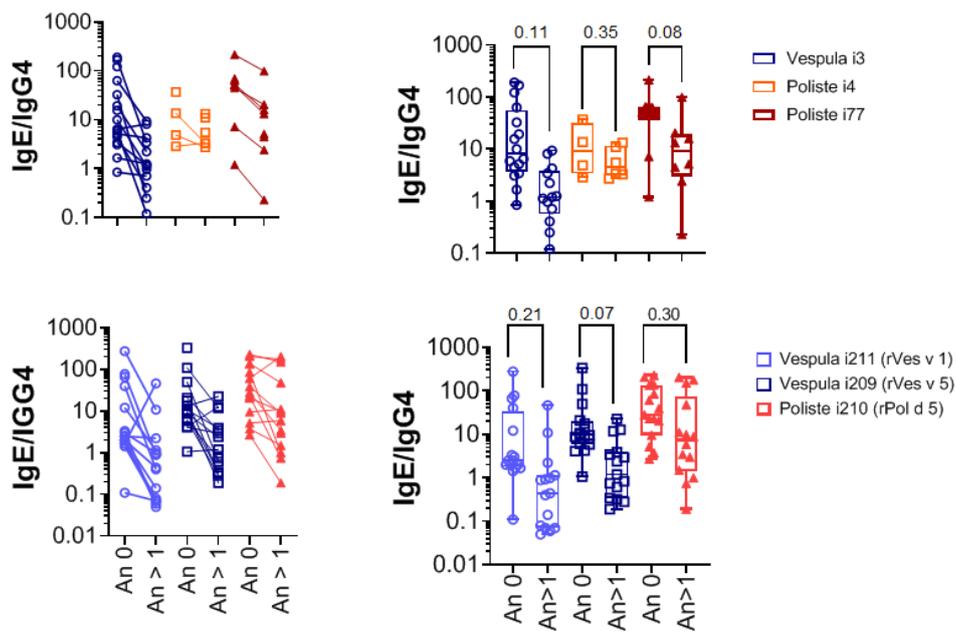


Figure 18 : rapports IgE/IgG4 des extraits globaux et des recombinants, avant et pendant le début de la désensibilisation.

C. Groupe de patients en cours de désensibilisation à la guêpe *Vespula* et à la guêpe *Poliste*

1. Description de l'ensemble du groupe

	N	Mueller 1	Mueller 2	Mueller 3	Mueller 4
		1	2	2	2
IDR (µg/mL)	<i>Vespula</i>	0,1	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,0005 [0,0002;0,0007] n=2
	<i>poliste</i>	0,1	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,1 [0,1;0,1] n=2	0,0005 [0,0002;0,0007] n=2
	Abeille		0,05 [0,02;0,07] n=2	négatif	0,001 n=1
IgE (kU/l)	i3	7,7	7,2 [4,4;9,9] n=2	30,2 [18,8;41,6] n=2	67,8 [51,8;83,9] n=2
	i77	9,9	0,1 [0,8;28,8] n=2	27,8 [27,8;28,8] n=2	51,4 [27;75,7] n=2
	i4	14,3	25,4 [25,4;25,4] n=1	25,4 [25,4;25,4] n=1	52,5 [28,8;76,3] n=2
	i211	0,1	0,1 [0,1;0,1] n=2	1,97 [1,0;2,9] n=2	53 [28,1;76,2] n=2
	i209	7,7	7,4 [4,4;10,1] n=2	27,4 [17,4;38,1] n=2	55,9 [33,8;77,9] n=2
	i210	10,1	22 [14,4;29,7] n=2	1,2 [1,2;1,2] n=2	52,2 [28,3;76,1] n=2
TAB <i>VESPULA</i>	CD Max 63	Ne	60 [51,5;68,5] n=2	47,5 [27,7;67,2] n=2	81 [74,5;87,2] n=2
	AUC 63	Ne	432 [414,5;449,5] n=2	453,5 [245,7;661,2] n=2	858 [816;900] n=2
	CD Sens 63	Ne	1050,5 [538,5;1562,7] n=2	2171 [1094;3248] n=2	284 [179,5;389,2] n=2
	CD Max 203	Ne	72,5 [68,2;76,7] n=2	51 [37;65] n=2	86 [84;88] n=2
	AUC 203	Ne	658 [623,5;692,5] n=2	436 [284;628] n=2	822 [819,2;824,5] n=2
	CD Sens 203	Ne	3554 [1840,2;5268,7] n=2	4507 [2262;6751] n=2	1445 [762,5;2127,5] n=2
TAB <i>POLISTE</i>	CD Max 63	12	51	50 [28;72] n=2	48,5 [27,7;69,2] n=2
	AUC 63	57	512	462,5 [243,7;681,2] n=2	387,5 [219,2;555,7] n=2
	CD Sens 63	18	2118	4062,5 [2039,2;6085,2] n=2	185,5 [128,2;242,7] n=2
	CD Max 203	33	60	44 [26,5;61,5] n=2	56,5 [44,2;68,7] n=2
	AUC 203	156	590	408 [226,5;589,5] n=2	500 [352;648] n=2
	CD Sens 203	17	7102	5224 [2621;7827] n=2	162,5 [96,7;228,2] n=2

Tableau VIII : ensemble des données initiales du groupe de patients doublement désensibilisés à la guêpe *vespula* et à la guêpe *poliste*. Ne = non effectué

Ce groupe est constitué de 7 patients en cours de désensibilisation à la guêpe *vespula* et à la guêpe *poliste*. Chaque groupe comporte un faible effectif de 2 patients (Tableau VIII). Néanmoins on remarque que le seuil cutané dans le groupe de sévérité Mueller 4 est plus bas que les autres groupes, pour les deux insectes (0.0005 pour *vespula* et *poliste*, (Tableau VIII). La majorité des patients de ce groupe présentent des taux d'extraits globaux pour les deux guêpes élevés, et des recombinants en antigène 5 (rVes v 5- Pold 5) peu discriminants. Les taux d'IgE spécifiques, que ce soit pour la guêpe *vespula* ou pour la guêpe *poliste*, sont tous plus élevés dans le groupe Mueller 4 que dans les autres groupes. On peut même noter une corrélation entre le taux d'IgE et la sévérité clinique (hormis pour i210 du groupe Mueller 3 qui est le taux le plus bas, 1.2 Ku/L) : les IgEs vis-à-vis d'i3 par exemple sont à 67.8 Ku/L dans le groupe Mueller 4 puis respectivement à 30.2 et 7.2 dans les groupes Mueller 3 et 2 (Tableau VIII). On observe une corrélation similaire en ce qui concerne les CDmax et AUC (que ce soit via l'analyse de l'expression de CD63 ou de CD203) pour la guêpe *vespula* (CDmax 63 et AUC

63 respectivement à 81% et 858 dans le groupe Mueller 4, respectivement à 60% et 432 dans le groupe Mueller 2) (Tableau VIII). Les CDsens, quel que soit le récepteur exprimé, ne sont quant à eux pas corrélés avec le stade de sévérité. En effet, les CDsens 63 et 203 du groupe Mueller 4, respectivement à 284 et 1445, sont les plus bas comparativement aux autres stades cliniques (Tableau VIII). A l'inverse, pour la guêpe *poliste*, on ne retrouve pas de corrélation entre les CDmax et AUC d'une part et la sévérité clinique d'autre part. En effet, ces marqueurs sont les plus élevés dans le groupe Mueller 2 (CDmax et AUC lors de l'expression de CD 63 respectivement à 51% et 512 dans le groupe Mueller 2, respectivement à 48.5% et 387.5 dans le groupe Mueller 4 pour le même récepteur) (Tableau VIII).

Les patients 1 et 7 présentent des profils clairs de sensibilisation pour chaque guêpe (Tableau V) : le patient 1 a un taux d'i77 à 19.4 kU/L contre 3.11 kU/L de guêpe *vespula* i3, avec i210 (21.9 kU/L) qui diffère de plus d'un facteur 2 par rapport à i209 (4.71 kU/L), signant un profil de sensibilisation majoritaire vis-à-vis de la *poliste*. Le patient 7 présente quant à lui un taux d'i3 prédominant (35.6 kU/L contre 2.72 kU/L d'i77), prédominance retrouvée également en recombinant (i209 à 11.8 kU/L contre 4.35 kU/L d'i210). Les tests cutanés ne sont pas discriminants pour ces profils : positifs pour la concentration 0.001 µg/L pour les deux guêpes pour le patient 7, et positif à 0.01 µg/l en *vespula* pour le patient 1. Si on analyse les seuils de positivité des TAB chez ces deux patients : pour le patient 1 le TAB est peu discriminant entre les deux guêpes car ils sont tous deux positifs à la dilution 1/5eme, alors que pour le patient 7 le TAB est concordant avec les IgE spécifiques car il signe une positivité globale prédominante à la *vespula* (positif au 1/125eme pour la *vespula*, positif au 1/5eme pour la *poliste*).

2. Evolution avant et pendant le début de la désensibilisation

→ TAB

L'analyse appariée des données du TAB montre que la désensibilisation engendre une augmentation du CD max et de l'AUC, quel que soit le récepteur exprimé hormis pour l'AUC 63, pour la guêpe *vespula* i3 (les CDmax 63 et 203 augmentent chez tous les patients, AUC 203 chez 60% des patients et AUC 63 seulement chez 20%) (Figure 19A et Figure 19B panel de gauche). Cette augmentation est également constatée pour la guêpe *poliste* : les CDmax en CD63 et en CD203 augmentent chez 80% des patients, les AUC en CD63 et en CD203 augmentent chez 60% des patients) (Figure 19A et Figure 19B panel de gauche). On note une tendance inverse pour les CD sens quel que soit l'insecte et le récepteur exprimé (les CD sens

63 et 203 diminuent lors de la désensibilisation pour la guêpe *vespula* chez 60% des patients, ils diminuent respectivement chez 60 et 75% pour la guêpe *poliste*) (Figure 19A et Figure 19B panel de gauche).

L'analyse non appariée pour la guêpe *vespula* ne montre pas de différence significative au cours du traitement pour CDmax et l'AUC quel que soit le récepteur exprimé. Il est à noter que seul le CDmax lors de l'expression de CD63 est à la limite de la significativité ($p=0.05$) (Figure 19A et Figure 19B panel de droite). Pour la guêpe *Poliste*, on constate également une tendance à l'augmentation des CD max et AUC mais encore sans significativité retrouvée. La différence est plus marquée pour le CDmax lors de l'expression de CD203 ($p=0.05$) (Figure 19A et Figure 19B panel de droite). La tendance à la diminution est également constatée dans cette analyse pour les CD sens 63 et 203, que ce soit pour la guêpe *vespula* que pour la guêpe *poliste*, mais là encore sans significativité retrouvée ($p=0,18$ pour CDsens 63 et $p= 0,12$ pour CDsens 203 pour la guêpe *vespula*) (Figure 19A et Figure 19B panel de droite).

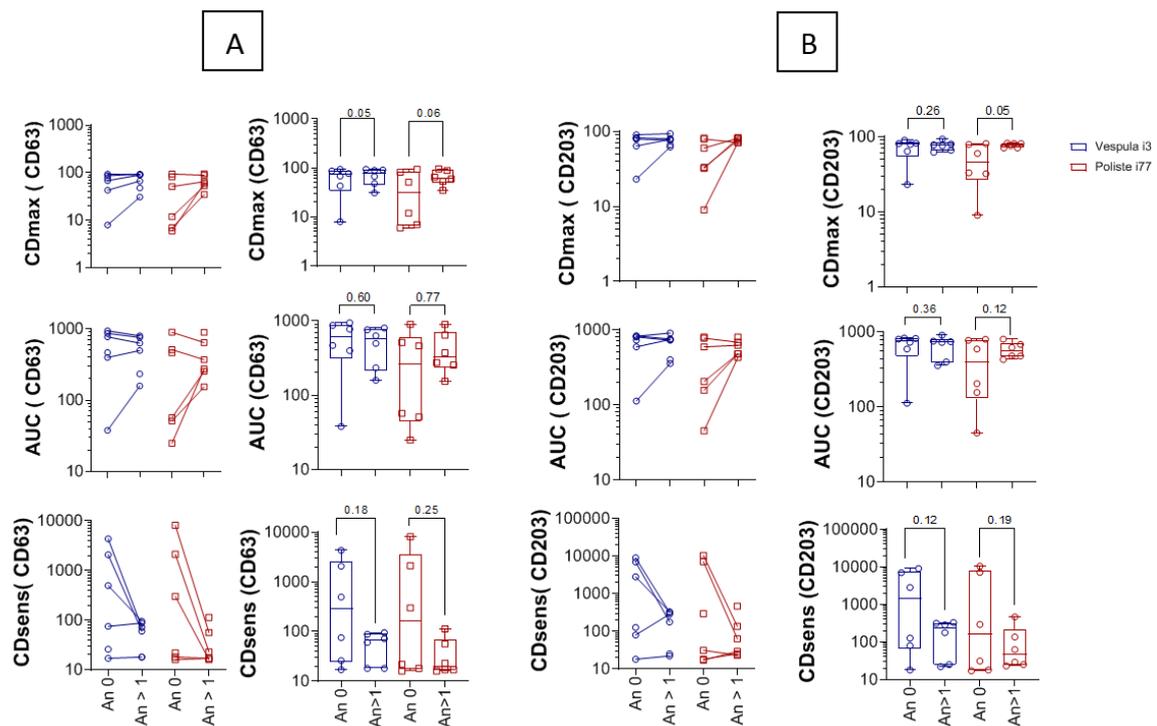


Figure 19 : Paramètres du TAB chez *vespula* et *poliste* en fonction des récepteurs avant et pendant le début de la désensibilisation. CDmax, AUC et CD sens lors de l'expression de CD63 (A), CDmax, AUC et CDsens lors de l'expression de CD203 (B).

→ IgE spécifiques

L'analyse appariée montre globalement une stagnation des taux d'IgEs au cours de la désensibilisation pour la guêpe *vespula*. En effet, 55 % à 80% des patients voient respectivement leur taux d'IgEs envers l'extrait global i3 et la fraction recombinante i209 rester stable au cours du temps, contrairement au taux d'IgEs envers le recombinant i211 qui augmente chez 67% des patients (Figure 20A panel de gauche). Une tendance similaire de stagnation des taux d'IgE spécifiques, que soit envers les extraits globaux i4 et i77 que vis à vis le recombinant i210, est observée chez la guêpe *Poliste* (Figure 20A panel de gauche).

L'analyse non appariée des taux d'IgEs vis-à-vis des extraits globaux des deux guêpes (i3, i4 et i77) ne montre pas de différence significative au cours de la désensibilisation (Figure 20A panel de droite). De la même façon, les taux d'IgEs recombinants des deux guêpes (i211, i209 et i210) semblent globalement plutôt constants au cours du traitement (Figure 20A panel de droite).

→ IgG4 spécifiques

L'analyse appariée nous permet de constater une augmentation nette des taux d'IgG4 spécifiques des extraits globaux et des recombinants pour les deux guêpes. L'analyse du taux des IgG4 spécifiques envers le recombinant i4 n'est pas exploitable par manque de données. Pour la guêpe *vespula*, les IgG4 envers i3 et i211 augmentent pour la totalité des patients. 83 % des patients voient également leur taux d'IgG4 spécifiques envers i209 augmenter (Figure 20B panel de gauche). Les taux d'IgG4 spécifiques envers la guêpe *poliste*, envers l'extrait global i77 et le recombinant i210, augmentent également pour l'ensemble des patients.

L'analyse non appariée confirme nettement ces tendances : les IgG4 spécifiques envers la guêpe *vespula* augmentent de façon significative ($p < 0,05$ pour i3 et i209, $p = 0,07$ pour i211) (Figure 20B panel de droite). Cette augmentation est également constatée pour la *poliste* avec une différence significative ($p < 0,05$ pour i77 et i210) (Figure 20B panel de gauche).

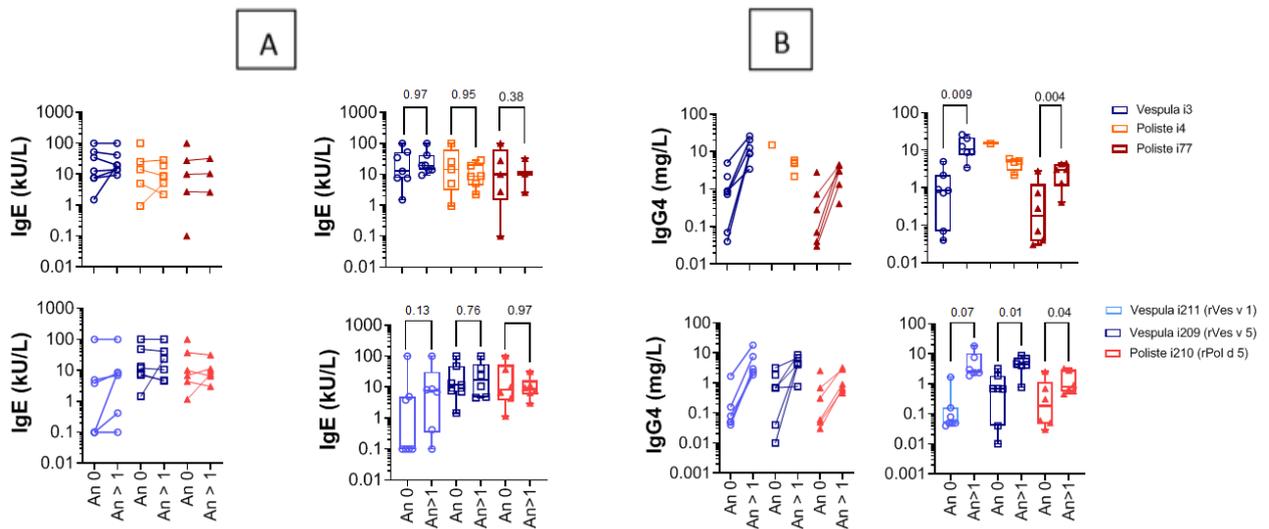


Figure 20 : Immunoglobulines des extraits globaux (I3, I4 et I70) et des recombinants (I211, I4 et I210) avant et pendant le début de la désensibilisation. IgE spécifiques en (A) et IgG4 spécifiques en (B).

➔ Rapport IgE/IgG4

Pour ce rapport, l'analyse appariée (Figure 21, panel de gauche) montre une nette diminution que ce soit pour les extraits globaux que pour les recombinants, pour les guêpes *vespula* et *poliste*, dans l'ensemble du groupe étudié.

L'analyse non appariée confirme nettement cette tendance pour la guêpe *vespula* ($p = 0,08$ pour i211 et $p = 0,07$ pour i209) avec une significativité pour l'extrait global i3 ($p < 0,05$) (Figure 21, panel de droite). Il est retrouvé également une franche diminution de ce rapport au cours du traitement concernant la guêpe *poliste* ($p = 0,13$ pour i77, $p < 0,05$ pour i210) (Figure 21, panel de droite).

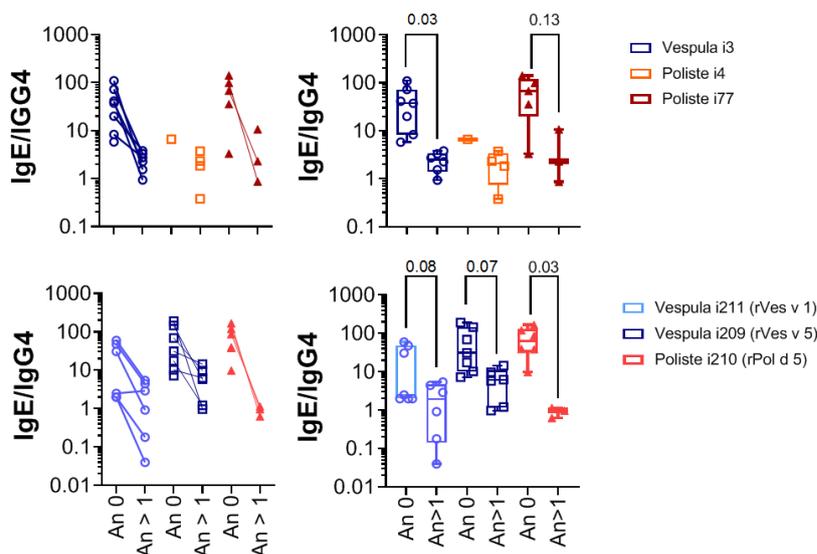


Figure 21 : rapports IgE/IgG4 des extraits globaux et des recombinants, avant et pendant le début de la désensibilisation.

D. Revue de patients

Nous avons sélectionné dans notre cohorte 5 patients présentant des profils variés afin d'apprécier en détail l'évolution biologique au cours de la désensibilisation.

1. Patients 5 et 16 : les patients qui ont bénéficié du plus grand nombre de TAB dans leur suivi

Le patient 5, dont les caractéristiques sont exposées dans le Tableau IX, a présenté en 2018 une réaction Mueller 2 suite à une piqûre par un insecte non identifié. L'immunothérapie envers la guêpe *vespula* a débuté en août 2019. On note une positivité décroissante entre 2018 et 2021 des IgEs extraits globaux et des recombinants pour les deux guêpes avec un profil de sensibilisation plutôt tourné vers l'antigène 5. Les rapports IgE/IgG4 diminuent nettement entre 2018 et 2021. Un TAB a été effectué chaque année pour ce patient depuis la mise en place de la désensibilisation.

Sur le TAB à la *vespula* : les CDmax CD63 et CD203 restent constants voire augmentent sur la dernière année (CDmax 63 de 64 à 79%, CDmax 203 de 67 à 82%), idem pour les AUC notamment lorsqu'est exprimé le CD203 (de 360 en 2019 à 648 en 2021). Le CD sens quant à lui ne fait que décroître sur les 3 années quel que soit le récepteur exprimé. La BP scale diminue d'une dilution notamment lors de la mise en place de la désensibilisation (4/6 en 2019, 3/6 en 2020).

Pour le TAB utilisant l'extrait de *poliste* : le CDmax décroît uniquement lors de l'expression du récepteur CD63 (pour CD203, il passe de 44% en 2019 à 54% en 2021), tout comme l'AUC 63 (en CD203 le CDmax passe quant à lui de 44% en 2019 à 54% en 2022). Le CDsens décroît sur les deux récepteurs de façon importante depuis le début de la désensibilisation à la *vespula* (de 318 en 2019 à 20 en 2021). La BP scale pour la *poliste* reste inchangée à 1/6 sur les 3 années de suivi.

Patient 5		2018	2019 (ITS Vespula)	2020	2021
IgE	i3 (Vespula)	32			10,4
	i211 (rVes v 1)	2			1,15
	i209 (rVes v 5)	41,6			11,4
	i4 (Poliste)	5			1,33
	i77 (Poliste europ)	6			1,59
	i210 (rPol d 5)	10,2			0,04
IgG4	i3 (Vespula)	10,3			7,24
	i211 (rVes v 1)	0,05			2,78
	i209 (rVes v 5)	10,2			3,89
	i4 (Poliste)	0,22			0,1
	i77 (Poliste europ)	0,12			0,12
	i210 (rPol d 5)	0,12			0,04
Ige/IgG4	i3 (Vespula)	3,11			1,44
	i211 (rVes v 1)	40,00			0,41
	i209 (rVes v 5)	4,08			2,93
	i4 (Poliste)	22,73			13,30
	i77 (Poliste europ)	50,00			13,25
	i210 (rPol d 5)	85,00			1,00
TAB Vespula	Cdmax 63		64	59	79
	AUC 63		338	339	425
	Cdsens 63		108	23	20
	Cdmax 203		67	71	82
	AUC 203		360	548	648
	Cdsens 203		131	67	71
	BP SCALE		4/6	3/6	3/6
TAB Poliste	Cdmax 63		21	11	16
	AUC 63		117	62	84
	Cdsens 63		281	20	19
	Cdmax 203		44	46	54
	AUC 203		251	258	290
	Cdsens 203		318	21	20
	BP SCALE		1/6	1/6	1/6

Tableau IX : caractéristiques biologiques du patient 5 au cours de sa désensibilisation au venin de *Vespula*. Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique

Le patient 16 (Tableau X) est suivi sur 6 ans. Il a été piqué initialement par une guêpe *vespula*, insecte bien identifié par le patient, et a présenté une réaction Mueller 4. On note chez ce patient un pic d'augmentation brutal en 2020 des taux d'IgE spécifiques quel que soit l'insecte puis une diminution progressive sur les 2 ans qui suivent. Les IgG4 augmentent de façon importante sur les 6 ans (multiplié par 100 pour rVes v 1 entre 2018 et 2022), notamment depuis le début du traitement en 2018. A noter que ce patient présente en 2017 lors de la consultation initiale des IgG4 spécifiques de la *vespula* plus élevés que pour la *poliste*. Les rapports IgE/IgG4 qui en résultent montrent naturellement une décroissance sur tout le suivi.

Nous n'avons malheureusement pas de TAB initial pour ce patient, effectué dans l'année ou avant le début de la désensibilisation. Pour le TAB effectué avec l'extrait de *vespula*, le CD max 63 diminue sur un an contrairement au CD max 203 qui augmente de 56 en 2021 à 86 % en 2022. On retrouve cette même tendance pour l'AUC 63 qui passe de 750 en 2021 à 345 en 2022 contrairement à l'AUC 203 qui augmente. Les CD sens des deux récepteurs quant à eux diminuent tous deux fortement en une année. La BP scale également diminue de moitié (de 6/6 à 3/6 en 2022).

Concernant le TAB effectué sur l'extrait de *poliste*, les CD max 63 et AUC 63 diminuent contrairement aux CD max et AUC 203 qui eux augmentent entre 2021 et 2022. Les CD sens 63 et 203 quant à eux augmentent, de façon plus importante pour le CD 203 (de 66 à 105). La BP scale tend à augmenter pour cette guêpe lors de la désensibilisation à la *vespula* (de 2/6 en 2021 à 3/6 en 2022).

Patient 16		2017	2018 (ITS <i>Vespula</i>)	2019	2020	2021	2022
IgE	i3 (<i>Vespula</i>)	4,79	3,04		46,4	15,4	9,91
	i211 (rVes v 1)	0,12	0,1		2,81	0,93	0,58
	i209 (rVes v 5)	5,07	2,91		46,4	15,2	9,86
	i4 (Poliste)						
	i77 (Poliste europ)	2,61	2,12		22,2	7,41	6,46
IgG4	i210 (rPol d 5)	3,66	2,67		34,7	12,7	7,52
	i3 (<i>Vespula</i>)	0,74	0,19		5,66	8,42	7,4
	i211 (rVes v 1)	0,04	0,05		2,84	4,26	4,84
	i209 (rVes v 5)	0,69	0,16		3,66	2,34	2,79
	i4 (Poliste)						
IgE/IgG4	i77 (Poliste europ)	0,04	0,05		0,2	0,27	0,27
	i210 (rPol d 5)	0,06	0,05		0,17	0,16	0,14
	i3 (<i>Vespula</i>)	6,47	16		8,20	1,83	1,34
	i211 (rVes v 1)	3,00	2		0,99	0,22	0,12
	i209 (rVes v 5)	7,35	18,1875		12,68	6,50	3,53
TAB <i>Vespula</i>	i4 (Poliste)						
	i77 (Poliste europ)	65,25	42,4		111,00	27,44	23,93
	i210 (rPol d 5)	61,00	53,4		204,12	79,38	53,71
	Cdmax 63					79	67
	AUC 63					750	345
TAB Poliste	Cdsens 63					777	19
	Cdmax 203					56	86
	AUC 203					562	685
	Cdsens 203					3525	74
	BP SCALE					6/6	3/6
TAB <i>Poliste</i>	Cdmax 63					80	16
	AUC 63					498	150
	Cdsens 63					30	88
	Cdmax 203					61	64
	AUC 203					468	547
BP SCALE	Cdsens 203					66	105
	BP SCALE					2/6	3/6

Tableau X : caractéristiques biologiques du patient 16 au cours de sa désensibilisation au venin de *Vespula*. Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique.

2. Patient 1 : le seul patient désensibilisé à la *poliste* qui a bénéficié de plusieurs TAB

Ce patient a présenté en 2019 une réaction Mueller 4 responsable d'un arrêt cardiorespiratoire avec hospitalisation en réanimation pendant plusieurs jours, sur de multiples piqûres d'insectes encore non identifiés. En 2020, une ITA aux venins de guêpe *poliste* est débutée. Sur le Tableau XI on observe un profil de sensibilisation plutôt orienté sur la *poliste* (i77 à 14 kU/L et i210 à 21.9 kU/L), ces taux d'IgE ne fluctuent que très peu avec le temps. Les taux d'IgG4 quant à eux augmentent encore de façon importante sur les 5 ans de suivi, hormis pour i209 qui reste stable. A noter que ces taux se stabilisent voire diminuent depuis le début de la désensibilisation en 2020. Les ratios IgE/IgG4 sont donc logiquement modifiés avec une baisse importante sur les 5 ans (ratio de i210 à 438 en 2018, à 35 en 2022).

Les TAB chez ce patient montrent une globale stabilité de la sensibilité des basophiles vis-à-vis de la *vespula* et de la *poliste*. Pour la guêpe *vespula* on peut noter une relative augmentation des CD max et AUC quelle que soit l'expression de CD 63 ou de CD 203 étudiées. De la même façon, les CD sens diminuent faiblement pour CD63 et CD203c. La BP scale reste inchangée entre les deux années (2/6).

Concernant le TAB à la *poliste*, on observe une stabilisation des valeurs pour le CDmax CD63 et CD203c. Les AUC CD63 et CD203c quant à eux diminuent faiblement (pour CD63 l'AUC passe de 249,7 à 240). Le Cdsens 203 tend à diminuer entre 2021 et 2022, contrairement à CD sens 63 qui stagne. Comme pour la guêpe *vespula*, la BP scale pour la guêpe *poliste* reste stable à 2/6. A noter que ce patient va débuter une désensibilisation envers la guêpe *vespula* en mars 2022.

Patient 1		2018	2019	2020 (ITS Poliste)	2021	2022
IgE	i3 (Vespula)	3,11	3,63	9,04		5,87
	i211 (rVes v 1)	0,1	0,1	0,1		0,1
	i209 (rVes v 5)	4,72	4,71	15,5		8,03
	i4 (Poliste)	14,3	7,74	14,7		11,6
	i77 (Poliste europ)	14	8,7	19,4		12,3
	i210 (rPol d 5)	21,9	16,2	26,5		18,2
IgG4	i3 (Vespula)	0,06	0,26	1,79		1,2
	i211 (rVes v 1)	0,04	0,05	0,04		0,01
	i209 (rVes v 5)	0,02	0,27	1,91		1,13
	i4 (Poliste)	0,04	0,13	0,74		0,55
	i77 (Poliste europ)	0,04	0,12	0,67		0,49
	i210 (rPol d 5)	0,05	0,14	0,81		0,52
IgE/IgG4	i3 (Vespula)	51,83	13,96	5,05		4,89
	i211 (rVes v 1)	2,50	2,00	2,50		10,00
	i209 (rVes v 5)	236,00	17,44	8,12		7,11
	i4 (Poliste)	357,50	59,54	19,86		21,09
	i77 (Poliste europ)	350,00	72,50	28,96		25,10
	i210 (rPol d 5)	438,00	115,71	32,72		35,00
TAB Vespula	Cdmax 63				16	26
	AUC 63				101,26	133
	Cdsens 63				27,15	18
	Cdmax 203				67	77
	AUC 203				419,35	438
	Cdsens 203				27,85	22
	BP Scale				2/6	2/6
TAB Poliste	Cdmax 63				50	52
	AUC 63				249,71	240
	Cdsens 63				17,87	17
	Cdmax 203				87	87
	AUC 203				584,62	538
	Cdsens 203				41,59	27
	BP Scale				2/6	2/6

Tableau XI : caractéristiques biologiques du patient 1 au cours de sa désensibilisation au venin de *Poliste*. Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique

3. Patient 23 : le patient qui présente les taux d'IgEs les plus élevés

Le patient 23 a présenté en 2019 une réaction anaphylactique Mueller 4, avec triplement de son taux de tryptasémie basale, de résolution rapide après injection intra musculaire d'adrénaline puis a bénéficié d'une surveillance prolongée au service d'accueil des urgences. L'insecte en question était une guêpe, mais d'espèce non identifiée. A noter que le patient a subi une nouvelle piqûre en octobre 2021 par une guêpe, a priori *vespula* au niveau de la lèvre inférieure, sans aucune réaction généralisée. Les tests cutanés sont pour les deux guêpes retrouvés positifs à 0,000001 µg/l. Les taux d'IgEs sont extrêmement élevés même après une dilution manuelle au 1/10ème, et ils décroissent rapidement l'année suivante du début de la désensibilisation à la guêpe *vespula* (de 830 à 298 kU/L pour i209). A l'inverse, les taux d'IgG4 augmentent en une année de façon importante quel que soit l'allergène et la guêpe (IgG4 envers i3 passe de 5 à 26 kU/L et celui vis-à-vis d'i77 de 3 à 14 kU/L). Le rapport IgE/IgG4 évolue dans la même dynamique : on note une diminution de ce rapport quel que soit l'allergène concerné, et la guêpe concernée (celui d'i3 de 200 à 22.75, celui d'i77 de 214 à 18).

Concernant le TAB effectué à partir de venin entier de *vespula*, on remarque une relative diminution des CD max et AUC lors de l'expression de CD63 (de 94 à 89% pour le CD max, de 942 à 903 pour l'AUC). A l'inverse on observe une augmentation là encore relative de ces mêmes marqueurs lorsque l'analyse est faite via l'expression de CD203c. Les CD sens, que ce soit pour CD63 et 203c, augmentent de façon importante sur l'année de traitement. La BP scale n'est pas modifiée sur l'année de traitement.

Pour la *poliste*, alors que la désensibilisation pour cet insecte n'avait pas encore débuté, la tendance des paramètres du TAB est la même que pour le TAB *vespula*. En effet les CDmax et AUC diminuent légèrement lorsque l'analyse est faite via l'expression de CD63, mais augmentent lors de l'expression de CD203c. Les CDsens voient là encore leur valeur augmenter sur l'année de traitement. Etonnamment, pour la *poliste* la BP scale est en augmentation (de 4/6 à 6/6), après une année de désensibilisation à la *vespula*.

Patient 23		2020 (ITS Vespula)	2021 (ITS Poliste)
IgE	i3 (Vespula)	1000	596
	i211 (rVes v 1)	964	380
	i209 (rVes v 5)	830	298
	i4 (Poliste)	618	213
	i77 (Poliste europ)	601	199
	i210 (rPol d 5)	573	168
IgG4	i3 (Vespula)	5	26,2
	i211 (rVes v 1)	1,67	18,3
	i209 (rVes v 5)	3,2	6,93
	i4 (Poliste)	2,83	15,1
	i77 (Poliste europ)	2,81	13,9
	i210 (rPol d 5)	2,56	9,18
Ige/IgG4	i3 (Vespula)	200,00	22,75
	i211 (rVes v 1)	577,25	20,77
	i209 (rVes v 5)	259,38	43,00
	i4 (Poliste)	218,37	14,11
	i77 (Poliste europ)	213,88	14,32
	i210 (rPol d 5)	223,83	18,30
TAB Vespula	Cdmax 63	94	89
	AUC 63	942	903
	Cdsens 63	494	3211
	Cdmax 203	82	94
	AUC 203	827	966
	Cdsens 203	2810	10271
	BP SCALE	6/6	6/6
TAB Poliste	Cdmax 63	90	78
	AUC 63	724	670
	Cdsens 63	71	131
	Cdmax 203	81	92
	AUC 203	796	920
	Cdsens 203	294	2439
	BP SCALE	4/6	6/6

Tableau XII : caractéristiques biologiques du patient 23 au cours de sa double désensibilisation. Les IgE sont exprimés en Ku/L, les IgG4 en mg/L et les CDmax en %. ITS : immunothérapie spécifique.

IV. DISCUSSION

Afin d'apprécier l'efficacité de l'immunothérapie au venin, la seule méthode cliniquement pertinente disponible est le test de provocation par piqûre d'insecte vivant. En effet, une nouvelle piqûre en milieu naturel n'est pas si fréquente. Dans notre étude, sur les quelques 16 patients où il est précisé dans leur dossier que la question leur avait été posée, 7 patients se sont faits piquer de nouveau. Dans leur étude, Van Halteren *et al* (61) ont montré que la provocation par piqûre avec un insecte à l'hôpital permettait de fournir une bonne prédiction de l'acquisition de la tolérance chez 123 de leur 129 patients (95%). Néanmoins de nombreuses limites s'opposent à l'utilisation de ces tests de provocation : le risque d'anaphylaxie grave, même si aucune provocation par piqûre d'insecte n'a été rapportée comme létale dans la littérature, la sensibilisation à de nouveaux allergènes, et l'organisation en elle-même. Ainsi le but de notre étude a été de suivre différents marqueurs cliniques et biologiques au cours de la désensibilisation et tenter de définir leur place respective.

Les tests cutanés, à condition d'être effectués de façon similaire au cours du traitement, permettent de suivre la réactivité cutanée vis-à-vis de l'allergène. En effet, Saulite *et al* montrent dans leur étude (62) que la réactivité cutanée décline après au moins 3 ans de désensibilisation et devient négative chez respectivement 8 et 25% des patients allergiques à la guêpe *vespula* et à l'abeille. D'autres études constatent la même diminution de la réactivité cutanée au cours du traitement, chez 2/3 de patients allergiques à la *vespula* et chez plus de la moitié de patients allergiques à l'abeille (57,63). Néanmoins, une minorité de patients voit leurs tests cutanés devenir complètement négatifs et une diminution de cette réactivité n'est pas nécessairement corrélée à une absence de réaction anaphylactique après nouvelle piqûre (64,65).

Il n'existe pas à ce jour de test *in vitro* permettant de prédire l'induction d'une tolérance à long terme chez les patients traités par immunothérapie. L'utilité du dosage des IgE spécifiques au cours du suivi est depuis longtemps sujet à discussion. Déjà en 1987, Randolph *et al* démontraient le fait que la chute du taux d'IgE spécifiques était un des critères d'arrêt de la désensibilisation (66). En effet, on sait maintenant que les taux d'IgE augmentent initialement puis stagnent et chutent lentement après 3 à 5 ans d'immunothérapie. Cela concorde avec notre étude où les taux d'IgE spécifiques envers les extraits globaux et les recombinants restent stables. Cette lente diminution est probablement expliquée par la modification de production de certaines cytokines (diminution d'IL4, augmentation de l'INF gamma et de l'IL10), entraînant une bascule du profil Th2 vers Th1. A plus long terme, ce basculement

immunologique se traduirait par un switch isotypique des IgE envers les IgG. Pravettoni *et al* (67) ont observé, sur une cohorte de 232 patients allergiques à la guêpe *vespula*, qu'une désensibilisation de 5 ans n'a pas entraîné de taux d'IgE indétectables malgré une protection de longue durée, celle-ci étant vérifiée par de nouvelles piqûres. Cependant, une diminution moyenne des IgE de 58 à 70% a été observée, et était moins marquée chez les patients âgés et les patients présentant un grade de Mueller initialement élevé. En effet, d'autres études (68,69) portant sur des patients allergiques au venin d'hyménoptères et à des pollens ont montré des niveaux persistants d'IgE sériques spécifiques de l'allergène malgré l'induction de la tolérance. Ceci pourrait être expliqué par la stimulation chronique des plasmocytes qui entrainerait une sécrétion d'anticorps à longue durée de vie (plasmocytes mémoires). Ainsi, la tolérance aux allergènes semble être non corrélée aux taux d'IgE spécifiques, ce qui rend ce paramètre difficilement exploitable dans la pratique courante pour décider de l'arrêt ou non du traitement.

Les IgG4 quant à eux sont supposés être protecteurs en bloquant la fixation de l'allergène par les IgE. En effet, l'immunothérapie induit une sous population d'IgG spécifique de l'allergène avec une puissance inhibitrice envers les IgE qui semble persister après l'arrêt du traitement. Cela pourrait expliquer la tolérance clinique à long terme, comme le démontre James *et al* dans la désensibilisation aux graminées (70). Le taux en lui-même d'IgG4 est connu pour augmenter très rapidement dès le début de la désensibilisation, comme nous l'observons dans notre étude, puis de diminuer progressivement dès l'arrêt du traitement jusqu'à atteindre un taux quasi équivalent au taux initial (71). Cependant, les patients ayant bénéficié d'un traitement semblent malgré tout conserver une tolérance vis-à-vis de l'allergène sur le long terme. Ainsi il est supposé que c'est l'activité intrinsèque bloquante des IgG qui semble être véritablement corrélée à la tolérance clinique, plus que le taux sérique en lui-même (70).

Cependant, le ratio IgE/IgG semble aussi être un indicateur de la protection envers les réactions allergiques. Nous observons dans notre étude une diminution significative de ce ratio quel que soit la guêpe, ce qui est en accord avec d'autres études (72,73). Saulit *et al* (62) montrent même une corrélation entre ce taux et la réactivité cutanée durant l'immunothérapie : les patients ayant un taux IgG/IgE élevé présentaient une faible réactivité cutanée après au moins 3 ans de traitement. Il n'est pas conclu pour l'instant à une corrélation de ce ratio avec l'acquisition d'une tolérance sur le long terme, des études n'ayant pas encore été menés à ce but. Comme introduit précédemment, de récentes publications mentionnent l'importance des Treg dans la régulation immunitaire et notamment de leur augmentation durant la désensibilisation. Cette augmentation corrèle de façon significative avec la bascule du rapport

IgG4/IgE (54). On pourrait donc s'interroger sur l'importance de ce ratio et particulièrement lorsqu'il est ciblé sur un recombinant. En effet, nous mettons en évidence dans notre étude de meilleurs résultats lorsque ce ratio est centré sur les recombinants de la désensibilisation en cours (par exemple rVes v 5 dans le groupe désensibilisé à la *vespula*). De nouvelles études avec une population plus importante et sur un suivi plus long doivent être menées pour confirmer cette tendance.

Le TAB permet de mettre en évidence la sensibilité du basophile à un allergène donné. Erzen *et al* ont suivi dans leur intéressante étude (74) la réponse basophilique avant la désensibilisation dans une cohorte de 10 patients, puis 1 an après le début et à l'arrêt du traitement. Un autre TAB a ensuite été effectué 6 mois après un test de provocation par piqûre. Ils mettent en évidence que la tolérance immunitaire acquise par la désensibilisation est associée à une diminution de la réponse du récepteur CD63 des basophiles à *cet* allergène. De plus, contrairement aux IgE et IgG4, cette diminution de réponse n'est pas modifiée suite à la provocation par une nouvelle piqûre. Ebo *et al* (44) montrent à partir de leur cohorte de 30 patients que le TAB n'est pas modifié à la fin de l'ultrarush. Cependant ils mettent en évidence une diminution significative de l'expression de CD63 à partir de 6 mois de traitement. Après 3 ans de traitement, 60% des patients avaient un TAB négatif pour la stimulation sous maximale des cellules (0,001 µg/L) alors que seulement 18% voyaient leur taux d'IgE spécifiques se négativer. Peternelj *Et al* (75) ont étudié la réponse des basophiles chez les patients non répondeurs à la désensibilisation : elle était significativement plus élevée dans cette population que chez ceux qui répondaient bien au traitement. Ces observations soulignent l'importance de la réponse cellulaire au cours de la désensibilisation. Cette diminution de réponse est d'autant plus appréciée par la sensibilité du basophile lors de la stimulation pour une concentration donnée que par la réponse maximale au venin (CDmax). Cette sensibilité du basophile serait une propriété intrinsèque à la cellule, dépendante de multiples signaux intracellulaires, et ne serait pas corrélée à la réponse maximale (76). Ainsi, la définition de paramètres représentant le mieux possible cette sensibilité intrinsèque sont à l'étude. Sainte Laudy *et al* (77) ont par exemple introduits un indice de protection calculé à partir d'un algorithme qui prend compte l'activité des anticorps bloquants (décrits par Maunsell (78)), l'AUC et la réactivité cutanée.

Dans notre étude statistique, nous retrouvons une tendance à la baisse mais sans significativité dans le groupe en cours de double désensibilisation concernant le CDsens au cours du traitement, a contrario du CDmax et de l'AUC. L'inverse est retrouvé dans le groupe en cours de désensibilisation à la *vespula*, les CD sens n'évoluant pas au cours du temps. En

effet ces résultats sont probablement très limités par le manque d'effectifs. Malgré tout, si l'on observe de façon isolée les patients dans le Tableau VI et les tableaux IX à XII, on retrouve une globale diminution des CD sens quel que soit le récepteur exprimé au cours de la désensibilisation. Il en est de même de l'AUC. Les études sus mentionnés ont uniquement effectué leurs TAB à travers l'expression de CD63. Nous avons pris le parti de faire l'analyse via l'expression de CD203c comme nous en avons l'habitude lors de nos TAB alimentaires. On observe sur ces mêmes tableaux des discordances de résultats lors de l'expression de CD63 ou de CD203c. Afin de faciliter le suivi des résultats au cours du traitement nous avons introduit une échelle numérique (BP scale) qui tient compte de la positivité des dilutions. En effet, dans le même esprit que les tests cutanés, un test est d'autant plus sensible lorsque les basophiles dégranulent à une concentration faible. Ainsi, cette échelle dépend de la positivité ($> 15\%$) de chaque concentration et non pas du CDmax global qui ne prend pas en compte les différents seuils. De plus, contrairement aux autres études décrites, nous effectuons nos tests sur 6 dilutions, créant un spectre large entre la solution non diluée et la dilution au 1/3125^{ème}. Cette façon de raisonner nous permet d'avoir une vision plus simple, et peut être plus juste, de la positivité globale du TAB. En comparant cette échelle avec les autres paramètres (Tableau VI, tableaux IX à XII) on remarque une corrélation globale. Par exemple, pour le patient 5 (Tableau IX) pour la guêpe *vespula*, entre le premier TAB de 2019 et celui de 2021 la BP scale a diminué de 4 à 3/6, cette tendance est confirmée par les CD sens 63 et 203c. La BP scale pour la guêpe *Poliste* stagne à 1/6 alors que les CD sens diminuent. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les résultats des TAB effectués envers la poliste sont tellement faibles que la BP scale n'en est pas modifiée. Ces résultats témoignent de la difficulté à trouver un marqueur fiable de sensibilisation du basophile.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux conséquences de la désensibilisation d'une guêpe sur les paramètres de l'autre espèce. Dans le premier groupe de patients désensibilisés uniquement à la *vespula*, nous observons une tendance à la baisse des CD max et AUC quel que soit le récepteur exprimé pour la *poliste*. Cette tendance est également constatée pour le rapport IgE/IgG4, que ce soit pour les extraits complets ou les recombinants de la *poliste*. Dans le groupe de patients désensibilisés aux deux insectes, les paramètres du TAB et le ratio des recombinants évoluent dans le même sens pour les deux insectes. Idem pour les patients présentés dans les tableaux IX, X et XII: les ratios IgE/IgG4 de la *poliste* sont modifiés par la désensibilisation à la *vespula*. Ce phénomène est probablement dû à une sensibilisation initiale à l'antigène 5 de la *vespula*, ce qui modifie les taux d'antigène 5 de la *poliste*. Le patient 1

(Tableau XI), qui est désensibilisé à la *poliste*, présente un profil de sensibilisation vis-à-vis de l'antigène 5 de la *poliste* (rVes v 5 est aussi positif). Les valeurs chez ce patient d'IgE et d'IgG4 envers rVes V 1 (phospholipase A1) n'en sont aucunement modifiées. Ces profils renforcent l'idée de l'existence de profils de sensibilisation envers un allergène moléculaire précis, dont l'immunothérapie à une seule espèce d'insecte pourrait suffire. Par exemple, pour le patient 23 (Tableau XII), on pourrait s'interroger si l'instauration d'une deuxième désensibilisation était vraiment bénéfique, au vu de la nette diminution des marqueurs envers la *poliste*.

L'utilisation de recombinants pour les venins dans le TAB est pour l'instant limitée malgré leur plus grande stabilité par rapports aux extraits natifs. L'étude de Balzer *et al* (46) montre que la réalisation d'un TAB avec Ves v 1, 2, 3 ou 5 permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de ce test. L'utilisation de recombinants pourrait grandement améliorer la précision du diagnostic et du suivi en définissant des profils de sensibilisation, des patients pouvant être allergiques à un ou plusieurs recombinants (46). Cette découverte de plus en plus décrite dans la littérature de l'allergologie moléculaire pourrait supposer l'adaptation des immunothérapies vis-à-vis d'un allergène unique plutôt qu'envers l'ensemble du venin entier, en fonction des profils. En effet, un patient mono sensibilisé pourrait théoriquement développer une sensibilisation à d'autres allergènes auxquels il n'est pas sensibilisé contenus dans le produit de désensibilisation. Si l'on reprend l'exemple de l'Antigène 5 : un patient sensible à cet allergène, donc positif à rVes v 5 et rPol d 5, pourrait bénéficier d'une désensibilisation unique plutôt que de se faire désensibiliser aux deux guêpes. Ainsi, l'identification de profils de sensibilisation pourrait à l'avenir évoluer vers une immunothérapie stratifiée et personnalisée.

Il y a plusieurs critiques à notre étude. Tout d'abord, notre cohorte est constituée de seulement 32 patients, dont la répartition n'est pas homogène pour l'âge et le sexe. Nous dégagons des tendances dans l'analyse de nos résultats mais souvent on ne retrouve pas de significativité. L'effectif limité est à l'origine de cette faible puissance statistique.

Les données sont recueillies rétrospectivement, sur lecture de dossiers informatiques et papiers parfois complétés par des praticiens différents. Les informations médicales lors des consultations sont basées sur des réactions cliniques produites parfois depuis de nombreuses années, entraînant un biais de mémoire car les comptes rendus des hospitalisations d'urgence ou de réanimation ne sont parfois pas répertoriés dans le logiciel du CHU. S'ils sont présents, le plus souvent le dosage de la tryptase lors de la réaction n'est pas effectué. La cotation sur

l'échelle de Mueller par le praticien se fait donc sur les dires du patient. Cette cotation est pourtant essentielle pour l'indication de la désensibilisation, qui est maintenant bien codifiée par les groupes d'experts internationaux (9,58). Nous avons 3 patients cotés Mueller 1 dans la cohorte, qui présentent des tests cutanés positifs seulement au 1/10ème, avec des IgE spécifiques initiaux relativement élevés. Après revue de ces trois dossiers, on constate que les grades de Mueller sont bien cotés suivant la description des patients et donc que la désensibilisation a été décidée sur l'ensemble des données cliniques et la positivité biologique et cutanée. Concernant les tests cutanés, les positivités au 1/10ème sont souvent les seules dilutions à avoir été effectués directement lors des consultations : cette dilution correspond à la limite de positivité ; on ne peut donc pas apprécier le seuil de positivité cutané, pourtant essentiel au suivi. Cette donnée est particulièrement précieuse, car la diminution de la positivité des tests cutanés, et des IgEs, sont des arguments en faveur de l'arrêt de la désensibilisation (57,79). Enfin, nous avons remarqué lors de la collecte des données que les bilans biologiques sont souvent prélevés à des fréquences différentes entre les patients. Un protocole systématique à chaque consultation, en incorporant les IgG4, pourrait être mis en place pour optimiser le suivi biologique.

Nous pouvons souligner dans cette étude l'importance d'un suivi régulier pour ces patients tant sur le plan clinique que biologique. Ce suivi, notamment pour la réalisation des TAB, nécessite des moyens humains et temporels et ne peut être permis que par une organisation en amont et d'un savoir-faire reproductible. La réalisation de ces examens n'est donc pour l'instant réalisable que dans des laboratoires de référence. Ici, nous évitons un biais de réalisation car la plupart des TAB sont effectués par les mêmes techniciens qui ont suivis la même formation, et les immunoglobulines dosées par le même automate.

V. CONCLUSION

Le venin d'hyménoptère est la seconde cause d'anaphylaxie chez l'adulte. Les piqûres par hyménoptères sont relativement fréquentes. Elles sont amenées à augmenter avec la migration des espèces animales dans nos régions, conséquence du changement climatique en cours.

L'immunothérapie spécifique est la seule option thérapeutique sur le long terme pour prévenir du risque d'anaphylaxie en cas de nouvelle piqûre. Comme tout traitement, une évaluation de son efficacité et de sa tolérance est indispensable. La survenue d'une nouvelle piqûre par le même insecte, qui reste le gold standard pour juger de l'efficacité de l'immunothérapie, est relativement peu fréquente et dépend de multiples facteurs. Il manque donc des outils objectifs de suivi pour apprécier l'efficacité du traitement. Les IgE spécifiques sont des marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic afin d'identifier l'insecte en cause. Le dosage des IgG4 spécifiques n'est actuellement pas recommandé en pratique courante. La réalisation d'un Test d'activation des Basophiles (TAB) est préconisée comme outil diagnostic de seconde intention. Ainsi, nous avons étudié la place des IgE et IgG4 spécifiques, et du Test d'activation des Basophiles (TAB), dans le suivi de la désensibilisation aux deux espèces de guêpes (*vespula* et *poliste*). Notre cohorte était constituée de 32 patients, en cours de désensibilisation, qui ont bénéficiés d'au moins un TAB entre 2019 et 2022.

Les IgE et les IgG4 spécifiques, et notamment le ratio IgE/IgG4, sont des marqueurs indispensables pour comprendre l'évolution du système immunitaire durant la désensibilisation. En effet, nous observons une diminution significative de ce ratio vis-à-vis des extraits globaux et moléculaires, pour les deux guêpes, quelle que soit la désensibilisation entreprise. Ainsi, l'utilisation en pratique courante des IgG4, particulièrement ceux vis-à-vis des allergènes moléculaires, pourrait avoir une utilité dans le suivi de la désensibilisation. Cependant, leur pertinence sur l'efficacité et la tolérance du traitement reste à démontrer.

En reflétant la sensibilité cellulaire envers l'allergène, la question de l'utilité du TAB dans le suivi thérapeutique se pose. Le principal frein, auquel nous avons aussi été confrontés, reste de trouver le meilleur paramètre reflétant au mieux cette sensibilité. Notre étude montre des résultats encourageants mais parcellaires, limités par le faible nombre de patients et d'une période de suivi trop courte. Nous avons néanmoins pu montrer une tendance à la diminution du CDmax et de l'AUC des deux guêpes lors d'une immunothérapie seule à la guêpe *vespula*,

sans modifications des CDsens. A l'inverse, lors d'une désensibilisation aux deux guêpes, il est observé une diminution des CDsens mais sans modification des CDmax et AUC, quelle que soit la guêpe. Une étude prospective sur une cohorte plus importante et sur une période de temps prolongée serait cependant indispensable à mener pour confirmer ces résultats.

Enfin, à travers les examens susmentionnés, nous avons montré que la désensibilisation dirigée contre le venin d'un type de guêpe pouvait avoir une influence sur la sensibilisation contre le venin d'autre espèce. On pourrait donc à l'avenir envisager de ne désensibiliser qu'à une seule espèce de guêpe en fonction du profil immunologique du patient.

L'identification de ces profils de sensibilisation pourrait donc à l'avenir évoluer vers une immunothérapie stratifiée et personnalisée.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 07.06.22
Bertrand EVRARD
Président du jury



Bibliographie

1. Demain JG. Hymenoptera allergy and anaphylaxis: are warmer temperatures changing the impact? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. oct 2020;20(5):438- 44.
2. Demain JG. Insect Migration and Changes in Venom Allergy due to Climate Change. *Immunol Allergy Clin North Am*. févr 2021;41(1):85- 95.
3. D'Amato G, Akdis CA. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Allergy*. sept 2020;75(9):2158- 60.
4. Admin P. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. *Asthme et Allergies et Urticaire*. 2017 [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
5. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(11):1010- 5.
6. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Zaman H. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744- 64.
7. Pédrono G, Lasbeur L, Thélot B. Accidents dus aux hyménoptères : recours aux urgences 2004–2012 et mortalité 2000–2010. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*.;
8. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1 déc 1997;100(6):760- 6.
9. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2014;133(6):1635-1643.e1.
10. Bm B, F R, H M, F B, Jn OE. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy [Internet]*. nov 2005 [cité 25 avr 2022];60(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16197464/>
11. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. août 2015;70(8):897- 909.
12. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilò MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322- 30.
13. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2013;131(4):1103- 8.
14. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. avr 1984;52(4):276- 8.
15. Antolín-Amérigo D, Ruiz-León B, Boni E, Alfaya-Arias T, Álvarez-Mon M, Barbarroja-Escudero J, et al. Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 mai 2018;46(3):253- 62.

16. 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.
17. Marković-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Müller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Struct Lond Engl* 1993. 15 oct 2000;8(10):1025- 35.
18. Diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877032021003110?token=C2A141505E14D4241D64DBEA7C6D35C216D7EA2F3C2F6716B26BAF56676C3F6F48F9189BDF741C170DC2B55EC6A969&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220316084232>
19. Bilò M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20 juin 2019;29(3):180- 205.
20. Adib-Tezer H, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: Sensitization and immunotherapy. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1228- 47.
21. 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.
22. Masson E. Valeur diagnostique des prick-tests, des IgE spécifiques et du test de libération d'histamine pour le diagnostic de routine d'allergie aux hyménoptères [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/21765/valeur-diagnostique-des-prick-tests-des-ige-specif>
23. Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol*. déc 1985;76(6):803- 7.
24. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. août 1994;94(2 Pt 1):151- 9.
25. Corallino M, Nico A, Kourtis G, Caiaffa MF, Macchia L. Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. *J Clin Nurs*. 2007;16(7):1256- 64.
26. 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 AMS*. 1 févr 2016;12(1):150- 5.
27. Anaphylaxie aux allergènes de venins d'insectes : rôle du diagnostic moléculaire - PubMed [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139335/>
28. Revue Française d'Allergologie | Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France Numéro coordonné par Habib Chabane et al. - Recommendations for the prescription and interpretation of laboratory tests that can be used in the diagnosis or monitoring of allergies, available in France | ScienceDirect.com by Elsevier [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/journal/revue-francaise-dallergologie/vol/61/issue/7>

29. Vos B, Köhler J, Müller S, Stretz E, Ruëff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol.* 1 avr 2013;131(4):1225-1227.e1.
30. Quercia O, Cova V, Martini M, Cortellini G, Murzilli F, Bignardi D, et al. CAP-Inhibition, Molecular Diagnostics, and Total IgE in the Evaluation of *Polistes* and *Vespula* Double Sensitization. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):365- 9.
31. Blank S, Bazon ML, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Brochetto-Braga MR, Bilò MB, et al. Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 9 juill 2020;20(10):58.
32. Grosch J, Hilger C, Bilò MB, Kler S, Schiener M, Dittmar G, et al. Shedding Light on the Venom Proteomes of the Allergy-Relevant Hymenoptera *Polistes dominula* (European Paper Wasp) and *Vespula* spp. (Yellow Jacket). *Toxins.* 14 mai 2020;12(5):E323.
33. Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Spertini F, Leimgruber A. Hymenoptera venom allergy: New diagnostic tools and management. *Rev Médicale Suisse.* 20 avr 2011;7:844- 9.
34. 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.
35. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2004;4(4):313- 8.
36. Yang L, Yang Y, Xu Q, Zhang W, Jiang Q, Li W, et al. Specific IgE and IgG4 Profiles of House Dust Mite Components in Allergen-Specific Immunotherapy. *Front Immunol.* 2021;12:786738.
37. Feng M, Luo T, Xian M, Shi X, Qin R, Zeng X, et al. Suppression function against environmental dust exposure after *Dermatophagoides pteronyssinus* immunotherapy is associated with production of specific and cross-reactive immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 28 déc 2021;
38. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1226- 34.
39. Duan W, Croft M. Control of Regulatory T Cells and Airway Tolerance by Lung Macrophages and Dendritic Cells. *Ann Am Thorac Soc.* déc 2014;11(Suppl 5):S306- 13.
40. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? : Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://journals.lww.com/co-allergy/Fulltext/2005/08000/Are_regulatory_T_cells_the_target_of_venom.11.aspx
41. 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.
42. Erdmann SM, Sachs B, Kwicien 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.
43. Nemsovska J, Waczulikova I, Svecova D. Basophil activation test in the diagnostics of hymenoptera venom allergy. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(11):778- 84.

44. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LMN, 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.
45. Korošec P, Šilar M, Eržen R, Čelesnik N, Bajrović N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):363- 8.
46. Balzer L, Pennino D, Blank S, Seismann H, Darsow U, Schnedler M, et al. Basophil Activation Test Using Recombinant Allergens: Highly Specific Diagnostic Method Complementing Routine Tests in Wasp Venom Allergy. *PLOS ONE.* 17 oct 2014;9(10):e108619.
47. Peternelj A, Silar M, Bajrovic N, Adamic K, Music E, Kosnik M, et al. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(9- 10):344- 8.
48. 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.
49. Bokanovic D, Arzt-Gradwohl L, Schwarz I, Schrautzer C, Laipold K, Aberer W, et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespidae sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2020;8(1):392-394.e5.
50. Clinical use of basophil activation test in drug, food and hymenoptera venom allergies - PubMed [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299021/>
51. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* mai 2016;27 Suppl 23:1- 250.
52. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 1992;89(2):529- 35.
53. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2014;44(5):736- 46.
54. Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A, Alves RR, Soares RS, Pedro E, et al. Expansion of circulating Foxp3+CD25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):291- 7.
55. Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A. Ultra-rush venom immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):704- 13.
56. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* déc 1993;92(6):831- 6.
57. 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.

58. Sheikh A. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: A systematic review and meta-analysis. [cité 8 févr 2022]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/148333088?utm_source=linkout
59. 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*. 2015;70(11):1393- 405.
60. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol*. 17 juin 2002;2:8.
61. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers SA, Bartelink AK. Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol*. mai 1996;97(5):1058- 63.
62. Saulite I, Hoetzenecker W, Guenova E, Schmid-Grendelmeier P, Glatz M. Skin Test Reactivity to Hymenoptera Venom after Venom Immunotherapy Correlates Inversely with the IgG/IgE Ratio. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(3- 4):190- 9.
63. Carballada F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M, de la Torre F. Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(6):506- 13.
64. Stoevesandt J, Hofmann B, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Single venom-based immunotherapy effectively protects patients with double positive tests to honey bee and *Vesputula* venom. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2 sept 2013;9(1):33.
65. Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigné R. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy*. oct 1983;38(7):465- 75.
66. Randolph CC, Reisman RE. Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. juin 1986;77(6):823- 7.
67. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Determinants of venom-specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy. *Clin Mol Allergy CMA*. 2015;13:29.
68. Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Slotosch C, Petersen A, Würtzen PA, et al. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2012;130(5):1108-1116.e6.
69. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. déc 2011;11(6):586- 93.
70. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2011;127(2):509-516.e5.
71. Möbs C, Müller J, Rudzio A, Pickert J, Blank S, Jakob T, et al. Decline of Ves v 5-specific blocking capacity in wasp venom-allergic patients after stopping allergen immunotherapy. *Allergy*. juin 2015;70(6):715- 9.
72. Bachmann MF, Kündig TM. Allergen-specific immunotherapy: is it vaccination against toxins after all? *Allergy*. janv 2017;72(1):13- 23.

73. Ewan PW. New insight into immunological mechanisms of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2001;1(4):367- 74.
74. Eržen R, Košnik M, Silar M, Korošec P. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy.* juin 2012;67(6):822- 30.
75. Peternej A, Silar M, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(3):248- 54.
76. MacGlashan DW. Releasability of human basophils: cellular sensitivity and maximal histamine release are independent variables. *J Allergy Clin Immunol.* févr 1993;91(2):605- 15.
77. 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.
78. Maunsell K. Direct test for blocking antibody in treated hay-fever. *Lancet Lond Engl.* 10 août 1946;2(6415):199- 201.
79. 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.

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.

Nom, Prénom

Signature

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.

Nom, Prénom

Signature

ALLERGIES AUX VENINS DE GUÊPES : EVALUATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE

Résumé :

Contexte : L'allergie aux hyménoptères est la deuxième allergie la plus fréquente chez l'adulte. La prévalence de cette allergie risque d'augmenter fortement dans les années à venir avec l'altération croissante de notre environnement. L'immunothérapie spécifique ou désensibilisation est le traitement de référence de cette pathologie, dont l'efficacité n'est plus à prouver mais dont le suivi est encore difficile à objectiver.

Objectifs : Cette étude a pour objectif de décrire l'évolution des différents marqueurs biologiques disponibles (IgE et IgG4 spécifiques) au cours de la désensibilisation aux guêpes *vespula* et *poliste*. Les objectifs secondaires sont d'apprécier le rôle dans le suivi du Test d'activation des basophiles (TAB), notamment par la mesure des CDmax, AUC et CDsens. Nous avons également étudié l'évolution de ces marqueurs lors d'une désensibilisation envers une guêpe, sur les marqueurs de l'autre espèce.

Matériels et méthode : Etude d'une cohorte rétrospective menée au CHU de Clermont-Ferrand, entre 2019 et 2022, sur des patients majeurs ayant bénéficié d'au moins un TAB au cours de leur suivi. Ces patients ont une désensibilisation encore en cours à une ou aux deux espèces de guêpes. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers informatisés du CHU. Les IgE et IgG4 spécifiques manquants ont été dosés avec PHADIA IMMUNOCAP 250. Les TAB ont été effectués en utilisant les kits Flow CAST et B-CCR (Laboratoires Bühlmann, Suisse).

Résultats : La cohorte est constituée de 24 hommes et de 8 femmes, de 36 à 76 ans. La moyenne d'âge est de 55,5 ans, 84,4 % ont plus de 40 ans. L'insecte piqueur le plus représenté est la guêpe dont l'espèce est le plus souvent non identifiée (53,1%). Nous avons analysé les résultats des paramètres des TAB, les taux d'IgE et IgG4 spécifiques sur deux groupes de patients en fonction de la désensibilisation réalisée. Nous avons comparé ces résultats avant et au moins 1 an après le début de la désensibilisation. Concernant le groupe de patients en cours de désensibilisation à la guêpe *vespula* seule, qui comporte 19 patients, le traitement entraîne une augmentation du taux d'IgG4 spécifiques (extraits et moléculaires) et une diminution de l'AUC et du CDmax vis-à-vis de cette espèce. Il est observé également que cette désensibilisation entraîne une augmentation des taux d'IgG4 spécifiques (envers les extraits globaux et les moléculaires), et une diminution des CDmax et AUC envers la guêpe *poliste*, mais non significatifs statistiquement. Les CDsens et les taux d'IgEs ne sont pas modifiés dans ce groupe pour les deux guêpes. Concernant le groupe bénéficiant d'une double désensibilisation, qui comporte 7 patients, on observe une augmentation significative des IgG4 spécifiques (extraits globaux et moléculaires) et une diminution non significative du CDsens, vis-à-vis des deux guêpes. En revanche le traitement n'a pas d'influence sur les taux d'IgE spécifiques (extraits globaux et moléculaires), sur les CDmax et les AUC. Nous mettons ainsi en évidence l'utilité du rapport IgE/IgG4 dans le suivi du traitement. De plus, nous avons introduit une échelle numérique (BP scale), qui prend en compte la positivité de la concentration la moins importante. Nous avons ainsi constaté, chez les patients qui ont bénéficié de plusieurs TAB au cours de leur suivi, une diminution des seuils de sensibilité lors de l'immunothérapie spécifique. Cette échelle faciliterait en pratique clinique la comparaison des performances du TAB au cours du traitement.

Conclusion : L'ensemble de ces résultats apportent des éléments encourageants quant aux outils disponibles pour le diagnostic et le suivi d'une désensibilisation à un hyménoptère. Malgré des résultats parcellaires, le TAB pourrait s'avérer utile pour personnaliser la prise en charge des patients et apprécier l'efficacité du traitement. Nous mettons également en évidence que la désensibilisation envers une seule espèce de guêpe suffirait à traiter certains profils de sensibilisation.

Mots-clés :

- Allergie
- Guêpes
- Hyménoptères
- Venin
- Test d'activation des basophiles
- IgE
- IgG4