



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Julia PICAUD

Le 30 septembre 2013

**IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE AUX
VENINS D'HYMENOPTERES**

**Etude rétrospective portant sur 237 patients au
CHU de Nancy**

Examineurs de la thèse :

Mme G. KANNY	Professeur	Présidente du Jury
M. G. FAURE	Professeur	Juge
M. J-D. DE KORWIN	Professeur	Juge
M. M. BOULANGE	Professeur	Juge
M. C. HANSS	Docteur en Médecine	Juge



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX

Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET

Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET

Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER
=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick
BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle
KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel
PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur
Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET -
Professeur Michel WAYOFF
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyn SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

**1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;
addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie
médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé
MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline
HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre maître et présidente de thèse

Madame le Professeur Gisèle KANNY

Professeur de Médecine Interne

Vous nous faites le très grand honneur d'avoir accepté la présidence et la direction de cette thèse.

Votre écoute attentive, vos conseils et vos remarques nous ont permis de mener à bien ce travail.

Notre passage dans votre service a été la source de notre vocation pour l'allergologie, au sein d'une équipe compétente, dynamique et bienveillante.

C'est avec beaucoup de gratitude que nous vous remercions de la confiance et du soutien que vous nous témoignez.

Veillez trouver ici le témoignage de notre haute considération, de notre profond respect, et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE

Professeur d'immunologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos profondes connaissances et votre expertise dans le domaine de l'immunologie donne à ce jugement une dimension particulière, d'une grande valeur pour ce travail axé sur l'immunothérapie spécifique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Michel BOULANGE

*Professeur Emérite de Physiologie
Président Honoraire de l'Université Nancy 1
Commandeur des Palmes Académiques
Officier dans l'Ordre National du Mérite
Officier de la Légion d'Honneur*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Permettez-nous au travers de cette thèse de vous témoigner notre profonde considération et notre sincère respect.

A notre juge

Monsieur le Docteur Christophe HANSS

Docteur en Allergologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Je vous remercie sincèrement pour la gentillesse et la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard ainsi que pour votre disponibilité pour encadrer ce travail.

Veillez recevoir par ce travail le témoignage de tout mon respect et de toute ma gratitude.

Remerciements particuliers

A Monsieur le Docteur Alain CROIZIER,

Je tiens sincèrement à vous remercier pour la confiance que vous m’avez accordée en me faisant part de vos années d’expérience en allergologie dans ce domaine bien particulier de l’allergie aux venins d’hyménoptères.

Merci pour votre aide précieuse, votre écoute et votre disponibilité qui m’ont permis de mener à bien cette thèse.

Que ce travail soit le reflet de mon profond respect et de toute ma sympathie pour vous.

A Madame le Docteur Clotilde LATARCHE,

Merci pour votre contribution à ce travail et pour vos précieux conseils.

**A NOS MAITRES DE STAGE QUI ONT PARTICIPE A NOTRE FORMATION
TOUT AU LONG DE NOTRE INTERNAT**

A Madame le Professeur Anne MONERET-VAUTRIN,

Votre savoir, votre envie incessante de le transmettre et votre passion pour l'allergologie me permettent à chaque instant de grandir et de m'épanouir dans cette discipline.

Votre détermination à l'excellence est un modèle présent et futur, et révèle en nous le meilleur.

A Monsieur le Docteur Etienne BEAUDOUIN,

Votre riche expérience partagée avec tant de générosité mêlée à votre dynamisme dans la pratique de l'allergologie sont pour moi sources d'inspiration et d'admiration.

Je suis heureuse et fière de poursuivre ma formation au sein de votre équipe.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie RENAUDIN,

Merci pour votre gentillesse, vos immenses connaissances et votre rigueur sont pour moi un exemple.

Je me réjouis de poursuivre ma formation à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre VAGLIO,

Soyez convaincu de mon profond respect, de ma grande admiration et de toute ma sympathie à votre égard.

Vous m'avez enseigné la pratique de la médecine générale de la meilleure façon qui soit en me transmettant votre savoir lié à votre investissement indéfectible dans cette discipline.

A Madame le Docteur Dana CIRSTEA,

Ce stage en médecine interne à tes côtés a été pour moi un véritable épanouissement.

Ce fut un plaisir que de travailler avec toi. Merci de m'avoir fait partager ton expérience et tes connaissances si parfaites.

A l'équipe du service d'Allergologie d'Epinal,

Catherine, Barbara, Elisabeth, Sylvie, Zouzou, Isa, Steph, Béné, Valérie et Chantal,

Merci les filles pour votre bonne humeur et votre soutien, je suis ravie de continuer mon chemin à vos côtés !

A l'équipe du service de Médecine Interne de Toul,

Adeline, Christelle, Aurélie, Angélique, Anne, Cécile, les Marie, Flo, Lucie, et désolée pour ceux dont j'oublie de citer le nom !

Merci à tous pour ces supers moments passés à vos côtés, que de bons souvenirs...

A l'équipe du service de Médecine Interne, Allergologie et Immunologie Clinique de Nancy,

Hélène, Sylvie, Christiane, Marie, Laurence, Elise, Stella et tout le reste de l'équipe,

Ce fut un véritable plaisir de passer mon premier semestre d'interne à vos côté !

A mes chers co-internes,

Van-Mai et Laura, Neelesh et Xavier, Senem, Claire, Cécile, Aris, Amandine, Céline, Elise, et mon Anaïs !

A ma famille,

A mon père,

A ma chère maman pour ton soutien et ton amour,

A mon frère, le meilleur grand frère du monde,

A Sylvain, ma moitié qui frôle la perfection,

A Anne et à Jacques, jamais à cours d'histoires ! Merci ma Tatie pour tes précieux conseils dans la vie, on ne s'ennuie jamais avec toi et rassures-toi, je serai toujours là pour toi. Avec tout mon amour.

A Frédérique et Florent, mes chers cousins, les personnes les plus drôles et « jolies » que je connaisse... Sans oublier Patton !!!

A Tante Ginette, Catherine et Marcel, pour tous ces bons moments passés à Sète,

A ma future belle famille, Lisette et Daniel, Flo et JB, Magali, ainsi que Maïwen, Marius, Lulu et Félix. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

A mes amis,

A Pauline, ma BFF... Je ne sais quelle idée m'a pris de participer à une chorale au collège mais Carmen reste pour moi le souvenir de notre rencontre, début d'une amitié tellement riche. Merci d'être toi !

A Anaïs, ma petite perle nancéenne que j'ai un peu dévergondé !!!

A ma Manu chérie !

A Aurélie, mon amie d'enfance

A mes amis nancéens : Vincent, Sophie, Claire-Marie, Vivi, Seb K. et Steph, Remi et Steph, Seb et Steph, MP, Chacha et Arnaud, Max, PP, JB, Damien, Maud, Claire, Marie.

SERMENT

« *Au moment d'être admise 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.*

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES.....	2
A. Allergie aux venins d'hyménoptères	2
1. Hyménoptères.....	2
a) Taxonomie.....	2
b) Composition des venins.....	6
c) Allergènes des venins	7
2. Définition et histoire de l'allergie.....	7
3. Epidémiologie.....	8
4. Facteurs de risque.....	9
a) Facteurs de risque de réaction allergique	9
(1) Localisation géographique.....	9
(2) Changements climatiques: l'augmentation des températures dans les régions froides	9
(3) Facteurs occupationnels.....	9
(4) Intervalle de temps entre les piqûres	9
(5) Nombre de piqûres.....	9
b) Facteurs influençant la sévérité d'une réaction allergique	10
(1) L'âge.....	10
(2) Le sexe	10
(3) La sévérité de la réaction précédente	10
(4) Le site de la piqûre	10
(5) Le type d'hyménoptère en cause	10
(6) Maladie cardiovasculaire associée	10
(7) Traitements en cours : Bêtabloquants, IEC et sartans	11
(8) Mastocytose, tryptase élevée	11

(9) Niveau de PAF.....	11
5. Manifestations cliniques	11
a) Les réactions physiologiques.....	11
b) Les réactions allergiques	12
c) Les réactions retardées ou semi-retardées.....	15
d) Les réactions toxiques	15
e) Les réactions pseudo-allergiques	15
6. Diagnostic positif.....	15
a) Histoire clinique.....	15
b) Tests cutanés	16
c) Bilan biologique	16
(1) Dosage des IgE spécifiques.....	16
(2) Dosage des IgG4 spécifiques	17
d) Autres tests immunologiques.....	17
(1) Test de Maunsell	17
(2) Test d'activation des basophiles (TAB).....	18
7. Traitements	18
a) Mesures prophylactiques.....	18
b) Traitement des réactions locales étendues	19
c) Traitement des réactions systémiques	19
d) Trousse d'urgence	19
B. La désensibilisation	19
1. Définition.....	19
2. Indications	20
3. Situations particulières.....	23
a) Grossesse.....	23

b) Mastocytose	23
c) Traitement par β bloquants	23
d) Discordance entre l'histoire clinique et le bilan allergologique	23
4. Contre-indications	24
5. Choix du venin pour la désensibilisation	24
a) Tests cutanés et IgE spécifiques positifs pour un seul venin	24
b) Tests cutanés et IgE spécifiques positifs pour plusieurs venins	24
6. Protocoles	25
7. Effets secondaires	27
II. MATERIEL ET METHODES	28
A. Objectif de l'étude	28
B. Population étudiée et type d'étude	28
1. Critères d'inclusion	28
a) Le diagnostic positif	28
b) Les indications de l'ITS	29
2. Critères d'exclusion	29
C. Recueil des données	29
D. La méthode de désensibilisation	30
E. Le suivi des désensibilisations	32
F. Analyses statistiques	33
III. RESULTATS	34
A. Les patients	34
1. Type de population	34
2. Stade clinique de l'accident allergique ayant motivé la désensibilisation	35
B. L'immunothérapie spécifique	36
1. Venins choisis pour la désensibilisation (figure 10)	36

2.	Type de rush	36
3.	Fréquence des rappels	37
4.	Durée de la désensibilisation	38
5.	Effets secondaires au cours de l'ITS	39
6.	Réactions en cas de piqure accidentelle	40
C.	Suivi des tests cutanés.....	43
D.	Suivi des paramètres biologiques.....	45
1.	IgE spécifiques	45
2.	IgG4 spécifiques	46
IV.	DISCUSSION	47
	CONCLUSION	50
	BIBLIOGRAPHIE	51

Table des illustrations

Figures

Figure 1 <i>Taxonomie des hyménoptères aculéates d'Europe (11)</i>	3
Figure 2 <i>L'abeille</i>	4
Figure 3 <i>Le bourdon</i>	5
Figure 4 <i>La guêpe Vespula</i>	5
Figure 5 <i>La guêpe Poliste</i>	6
Figure 6 <i>Le frelon Vespa cabro</i>	6
Figure 7 <i>Classification de Gell et Coombs (45)</i>	13
Figure 8 <i>Répartition de la population en fonction de l'âge</i>	34
Figure 9 <i>Répartition de la population en fonction du stade clinique initial de la réaction allergique</i>	35
Figure 10 <i>Répartition de la population en fonction du venin d'hyménoptère choisi pour la désensibilisation</i>	36
Figure 11 <i>Répartition de la population en fonction du type de rush</i>	37
Figure 12 <i>Répartition de la population en fonction de la fréquence des rappels</i>	37
Figure 13 <i>Répartition de la population en fonction de la durée de l'ITS</i>	39
Figure 14 <i>Evolution du seuil de réactivité cutané pendant l'ITS</i>	44
Figure 15 <i>Evolution des IDR après arrêt de l'ITS</i>	44
Figure 16 <i>Evolution des IgE spécifiques avant et après ITS</i>	46

Tableaux

<i>Tableau I</i> Classification de Müller.....	14
<i>Tableau II</i> Indications à l'immunothérapie aux venins. Recommandations de L'EAACI (5)	22
<i>Tableau III</i> Ultra-rapid venom immunotherapy (3.5 h) (75)	26
<i>Tableau IV</i> Exemple de protocole semi-rush dans le service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie au CHU de Nancy	31
<i>Tableau V</i> Durée de l'ITS	38
<i>Tableau VI</i> Caractéristiques des patients désensibilisés ayant présenté une réaction systémique après piqûre d'hyménoptère	41
<i>Tableau VII</i> Réactions après piqûres accidentelles pendant l'ITS	42
<i>Tableau VIII</i> Réactions après piqûres accidentelles après l'ITS	43
<i>Tableau IX</i> Négativation des IgE spécifiques à l'arrêt de l'ITS.....	45

Abréviations

ITS: immunothérapie spécifique

Api m1 : Apis mellifera 1

Ves v1 : Vespula vulgaris 1

IgE : Immunoglobulines E

PAF: Platelet-Activating Factor

EAACI: American and European Academies of Allergy and Clinical Immunology

IDR: Intradermoréaction

RAST: Radio-Allergo-Sorbent-Test

CCD: Carbohydrates Cross-reactive Determinants

IgG4: Immunoglobulines G de type 4

TAB: Test d'Activation des Basophiles

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

INTRODUCTION

Si les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères remontent à l'Antiquité, l'immunothérapie spécifique est instaurée depuis plus d'un quart de siècle.

Au cours des dernières décennies la prévalence des maladies allergiques a augmenté de façon constante constituant un problème majeur de santé publique. Parmi elles, l'allergie aux venins d'hyménoptères entraînant une réaction systémique sérieuse concerne 3 % des adultes et 0,5 % des enfants. Chez les sujets exposés, notamment les apiculteurs, ce chiffre s'élève à 40 %. L'allergie aux venins d'hyménoptères a un retentissement important sur la qualité de vie du patient et peut être sévère voire létale chez des patients en bonne santé par ailleurs.

L'immunothérapie spécifique ou désensibilisation spécifique représente le seul traitement qui assure une protection efficace chez 80 à près de 100 % des patients allergiques aux venins d'hyménoptères (1–10).

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité à long terme de l'immunothérapie spécifique chez 237 sujets allergiques aux venins d'hyménoptères ainsi que sa tolérance et l'intérêt des paramètres biologiques et cutanés de suivi à long terme sur une période de 27 ans (1984 à 2011).

I. L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES

A. Allergie aux venins d'hyménoptères

1. Hyménoptères

Leur nom provient des ailes membraneuses que la plupart des insectes hyménoptères portent par paires. Le mot vient du grec hymên, « mariage », et ptéron, « aile ».

Ils sont tous pourvus de quatre ailes membraneuses et de pièces buccales de type broyeur-lécheur.

On estime au niveau mondial le nombre réel d'hyménoptères entre 1 et 3 millions d'espèces réparties en une centaine de familles. Il existe trois sous-ordres : les *symphytes*, les *térébrants* et les *aculéates* (porte-aiguillon).

a) *Taxonomie*

Nous nous intéresserons ici au sous ordre des *aculéates* (ou porte-aiguillon) qui regroupent les *Apidae* (abeilles), les *Vespidae* (guêpes) et les *Formacidae* (fourmis) (Figure 1).

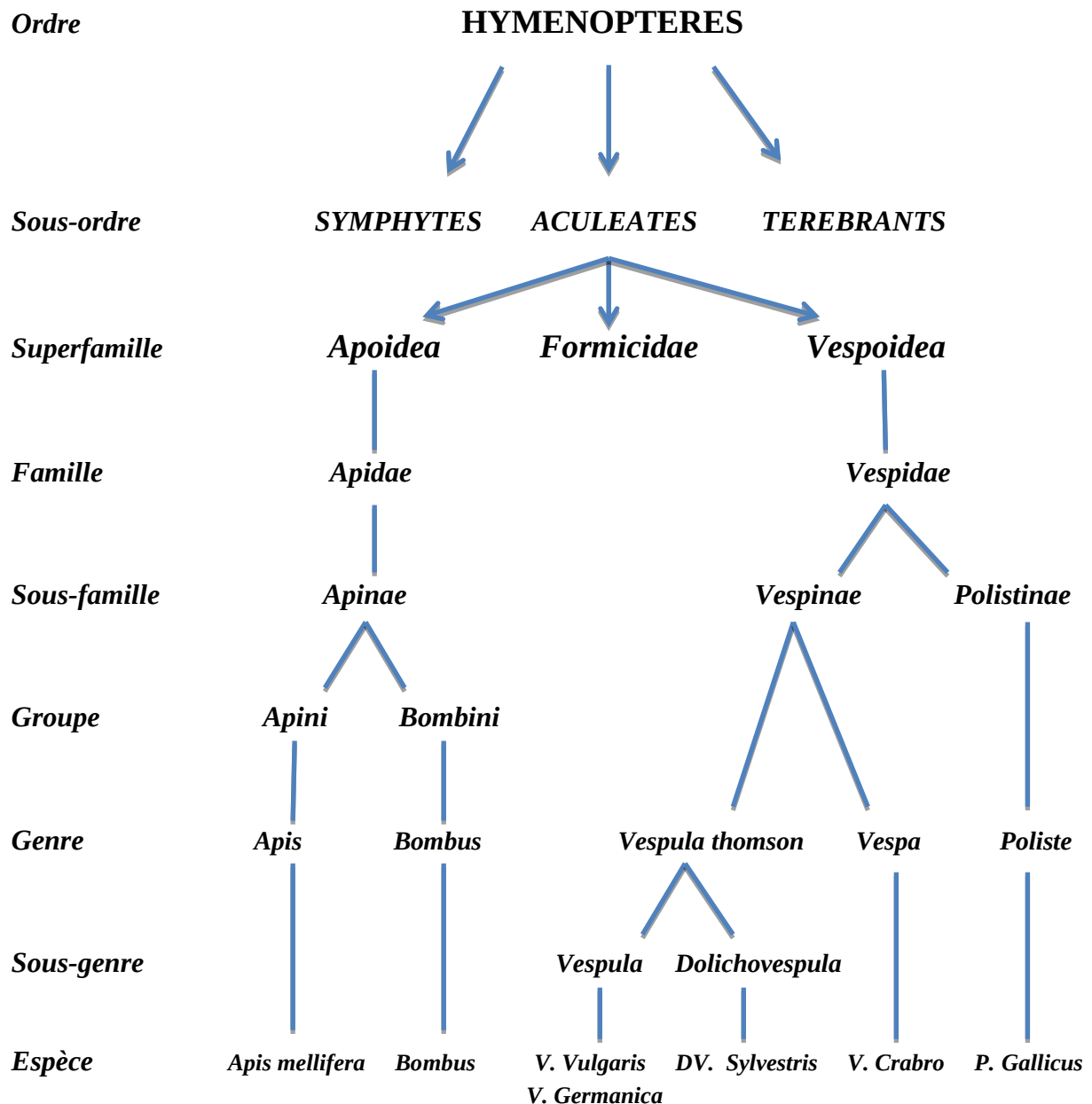


Figure 1 Taxonomie des hyménoptères aculéates d'Europe (11)

La famille des *Apidae* associent les abeilles et les bourdons. L'abeille est l'espèce *Apis Mellifera*.

Les abeilles ont un corps velu à bandes brunes et noires (figure 2). Elles vivent dans des ruches alvéolées en cire. On distingue deux sortes d'*Apidae* : les solitaires, qui piquent exceptionnellement et les sociales (genre *Apis* et *Bombus*) pour lesquelles les piqûres sont des moyens de défense contre un agresseur. Leur société est répartit en trois castes : la reine qui pond 2000 œufs par jour, les mâles dépourvus d'aiguillon et les ouvrières stériles qui ont pour

rôle d'entretenir la ruche. Elles possèdent un aiguillon barbelé qui se détache après piqure entraînant leur mort.

Les bourdons (*Bombus*) sont des abeilles assez grosses, facilement reconnaissables car très poilues (figure 3), qui forment des colonies annuelles. Les jeunes femelles fécondées à l'automne, seules, vont hiverner.

Les nids sont souterrains, parfois au pied des grandes herbes.

Il en existe de nombreuses espèces que l'on retrouve dans tous les pays du nord au sud.

Les femelles sont très petites en début de saison. Les mâles apparaissent en fin d'été, ils récoltent le pollen dans des corbeilles sur leurs larges pattes arrière. Ce sont des pollinisateurs importants de nombreuses plantes et ils sont utilisés à cet effet dans les cultures en serre. Les larves sont nourries avec le nectar et le pollen.

Ils ne piquent que si on les provoque.



Figure 2 *L'abeille*



Figure 3 *Le bourdon*

La famille des *Vespidae* se divise en trois genres : *Vespula*, *Vespa* et *Polistes*.

Les guêpes sont plus grosses, à tâches jaunes et noires sur l'abdomen. Seules les femelles, reines et ouvrières, possèdent un aiguillon. *Vespula vulgaris* et *Vespula germanica* (figure 4) sont les 2 espèces les plus fréquentes, les plus agressives et dénommées *yellow jacket*. Elles ont un abdomen tronqué vers l'avant et effilé vers l'arrière.

Les *Polistes gallicus* ou *wasp* (figure 5), se caractérisent par un abdomen effilé aussi bien à l'avant qu'à l'arrière. Leur taille est légèrement plus petite de celle des *Vespula*. Elles sont répandues surtout dans le midi de la France.

Le *Vespa crabo* (figure 6) est le frelon le plus répandu en France, peu agressif pour l'homme.



Figure 4 *La guêpe Vespula*



Figure 5 *La guêpe Poliste*



Figure 6 *Le frelon Vespa crabro*

b) Composition des venins

Les volumes et la qualité du venin délivrés par une piqûre varient en fonction de l'espèce et de l'âge de l'insecte. L'allergénicité globale du venin augmente avec l'âge de l'insecte. Le venin est composé de 90 % d'eau et 10 % de substances diverses dont une soixantaine ont pu être identifiées.

Le venin d'hyménoptères est composé d'aminés vaso-actives, de peptides et de protéines de haut poids moléculaire, le plus souvent des enzymes. Une abeille injecte en moyenne par piqûre 50 à 140 µg de protéines (12). Les volumes de venin sont plus faibles chez la guêpe, de l'ordre de 10-15 µg, et autour de 300 µg chez le frelon *Vespa crabro* (13).

Les aminés vaso-actives sont responsables de la douleur, augmentent la vasodilatation, la perméabilité permettant ainsi la diffusion du venin dans tout le corps comme peut le faire certaine enzyme telle que la hyaluronidase.

Les effets cytotoxiques, hématotoxiques et neurotoxiques sont causés par les peptides et les phospholipases.

Enzymes et protéines de haut poids moléculaire sont les principaux allergènes.

La composition des venins varie en fonction des espèces et de l'âge.

c) Allergènes des venins

Les allergènes majeurs du venin d'abeille sont la phospholipase A2 (Api m1) et la hyaluronidase (Api m2). Ses allergènes mineurs sont la mellitine (Api m4) et les phosphatases acides.

En ce qui concerne la guêpe *Vespula*, les allergènes majeurs sont la phospholipase A1B (Ves v1), l'antigène 5 (Ves v5) et la hyaluronidase (Ves v2). Ses allergènes mineurs sont V mac 1 et V mac 3.

2. Définition et histoire de l'allergie

Le mot "allergie" vient du grec "allos" (autre) et "ergon" (action), et signifie "autre façon d'agir". L'allergie est une réponse excessive, inadaptée, vis-à-vis d'une substance étrangère (allergène), présente dans notre environnement naturel et parfaitement tolérée chez des individus dits "sains".

On distingue sensibilisation et allergie. La sensibilisation est un phénomène biologique in vivo ou in vitro. Il s'agit de la positivité des tests qu'ils soient in vivo (tests cutanés) ou in vitro (dosage des IgE spécifiques) sans références à des symptômes cliniques. On parle d'allergie lorsqu'il y a à la fois sensibilisation et manifestations cliniques.

Les réactions allergiques aux piqûres d'insectes sont connues depuis l'Antiquité. Le premier accident allergique mortel suite à une piqûre de frelon dont est victime le Pharaon Ménes remonte à l'an 2641 avant J.-C. (14).

En France, la première description clinique de choc anaphylactique après piqûre d'abeille chez un jeune apiculteur est rapportée par le Dr Desbrets en 1705, celle d'un choc anaphylactique après piqûre de guêpe remonte à 1782.

En 1902, Portier et Richet démontrent la réaction anaphylactique. C'est en 1914 que Waterhouse fait le lien entre les réactions anaphylactiques et le choc induit par les venins d'hyménoptères.

En 1925, Braun met en évidence une réaction cutanée positive après application de venin d'abeille chez un sujet ayant présenté une réaction systémique après piquûre d'abeille. Il remarque également une atténuation des symptômes lors de nouvelles piquûres après inoculation chez ce patient d'extrait de venin.

Les premiers essais de désensibilisation avec des extraits de corps totaux débutent dans les années 30 avec Benson et Semenov.

Dans les années 60, plusieurs auteurs (Schwartz, Reisman, Loveless, Arbesman, O'Connor) démontrent l'inefficacité des désensibilisations aux extraits totaux (15).

En 1975, Reisman et Leichtenstein utilisent des extraits de venins purifiés. Les résultats sont très encourageants avec plus de 90 % de protection établie chez les sujets traités, d'après Reisman (16–18).

Actuellement des controverses existent encore à propos de la surveillance du traitement à effectuer, de la présence d'éventuels facteurs prédictifs de son efficacité ou de son échec en cas de rechute et des critères d'arrêt.

3. Epidémiologie

La prévalence de la sensibilisation, définie comme la présence d'IgE spécifiques dirigés contre les allergènes des hyménoptères, varie entre 9,3% et 38,7% chez les adultes. Elle est très variable selon les études car elle dépend de l'exposition aux piquûres (type de population «étudiée et localisation géographique) et de la technique utilisée (IgE spécifiques sériques ou tests cutanés). Une sensibilisation au venin d'hyménoptère apparaît chez plus de 30 % des adultes dans les semaines après une piquûre et disparaît spontanément dans 30 à 50 % des cas après 5 à 10 ans, mais elle peut aussi persister plusieurs décennies même en l'absence de nouvelle piquûre (19).

Les réactions locales étendues touchent 2,4% à 26,4% des sujets dans la population générale. Ces réactions bénignes sont associées à un risque non négligeable de réactions systémiques en cas de repiquûre (5 à 10 % des cas) (20,21).

La prévalence des réactions systémiques dans la population générale varie de 0,3% à 7,5% des sujets selon les études (22). Elle est nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes : 0,34 % contre 3,3 % (23). Chez les apiculteurs, la prévalence des réactions systémiques se situe entre 14% et 32% (24).

Plusieurs facteurs sont responsables des fluctuations de la prévalence des réactions systémiques : la localisation géographique, le degré d'exposition, l'âge et l'absence de consensus concernant la définition de l'anaphylaxie.

L'incidence de la mortalité par anaphylaxie aux venins d'hyménoptères dans le monde varie de 0,03 à 0,48 décès par million d'habitants par an, soit près de 30 décès par an en France (25).

4. Facteurs de risque

a) *Facteurs de risque de réaction allergique*

Le climat, les températures, le comportement des insectes, plus ou moins agressifs, ainsi que l'exposition individuelle influencent le risque de piquûre.

(1) Localisation géographique

L'allergie aux *Vespula* est la plus commune partout dans le monde. Les *Polistes* sont retrouvées surtout sur le pourtour méditerranéen, aux Etats-Unis le long du Golfe du Mexique, et dans certaines parties de l'Asie.

(2) Changements climatiques: l'augmentation des températures dans les régions froides

L'augmentation des températures dans les régions froides pourrait être à l'origine d'une augmentation de la prévalence des allergies aux venins d'hyménoptères dans ces régions. La fréquence des allergies aux venins d'hyménoptère a été multipliée par 3 ou 4 durant les dernières années, principalement sur les régions les plus septentrionales.

(3) Facteurs occupationnels

Certaines professions ou activités sont associées à un risque accru de se faire piquer : jardiniers et horticulteurs, agriculteurs, apiculteurs (et leur famille), personnels travaillant dans des serres (pollinisation), activités sportives de plein air, etc.

En effet, parmi les professions les plus touchées on rencontre: les apiculteurs, les pompiers, les horticulteurs, les cantonniers, les chauffeurs routiers et les motards.

(4) Intervalle de temps entre les piquûres

Un intervalle de temps court entre les piquûres augmente le risque de réaction systémique à la repiquûre. En effet dans une étude italienne 60 % des patients développant une réaction allergique avaient été piqués précédemment sans réaction particulière moins de 2 mois auparavant, alors que dans le groupe des patients non allergiques seuls 4 % avaient été piqués dans les 2 mois précédents (26).

(5) Nombre de piquûres

Des piquûres extrêmement fréquentes semblent induire une tolérance. Ainsi, selon une étude déjà ancienne, 45 % des apiculteurs qui sont piqués moins de 25 fois par an font des réactions systémiques alors que ceux qui sont piqués plus de 200 fois par an n'en font pas (27).

b) Facteurs influençant la sévérité d'une réaction allergique

(1) L'âge

Chez les enfants 60% des réactions allergiques systémiques sont modérées (28), alors que des symptômes respiratoires ou cardio-vasculaires sont observés chez 70% des adultes (5). Les personnes âgées développent plus souvent des réactions systémiques sévères (5–7), et l'issue fatale est plus élevée que chez les enfants et les adultes jeunes (13). Chez les patients âgés, des taux d'IgE spécifiques plus bas s'observent avec des réactions cliniques sévères (29).

(2) Le sexe

Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes avec 2/3 des piqûres (13). Il s'agit probablement d'un facteur de risque indépendant lié à une exposition plus fréquente, notamment professionnelle.

(3) La sévérité de la réaction précédente

Le risque de réaction systémique en cas de nouvelle piqûre est de 5 à 15 % après une réaction locorégionale, de 20 % après une réaction systémique modérée et de 40 à 60 % après une réaction anaphylactique sévère (19).

(4) Le site de la piqûre

Les piqûres au visage sont souvent impressionnantes car elles donnent lieu à un œdème important et étendu en raison de la fragilité cutanée.

Les piqûres au niveau des muqueuses buccales ou laryngées peuvent mettre en jeu le pronostic vital en raison de l'œdème obstruant les voies respiratoires.

Les piqûres en intravasculaire (ou plutôt en intracapillaire), par exemple au niveau de la pulpe des doigts, pourraient provoquer des réactions plus rapides et plus sévères.

(5) Le type d'hyménoptère en cause

On considère généralement que c'est l'abeille qui pose le plus de problème en termes de fréquence des réactions allergiques (30), notamment chez les apiculteurs (24). Cependant, les études récentes montrent que lors des piqûres naturelles, le risque de réaction allergique sévère est plus élevé avec les guêpes qu'avec les abeilles (31). Une autre étude montre que le risque de réaction sévère est trois fois plus élevé après piqûre de frelon (*Vespa crabro*) que d'abeille ou de guêpe (32).

(6) Maladie cardiovasculaire associée

Une maladie cardiovasculaire préexistante constitue un risque de développer une réaction anaphylactique plus sévère et à risque léthal (33). Sur 25 décès par anaphylaxie (âge moyen 59 ans), au moins une comorbidité significative a été retrouvée dans 22 cas et une pathologie cardiovasculaire dans 16 cas (34). Chez ces patients, l'anaphylaxie entraîne une hypoxémie myocardique due à l'artériosclérose des coronaires et à l'afflux de médiateurs relargués par les mastocytes dans le tissu cardiaque (35).

Inversement, l'anaphylaxie peut rarement entraîner des complications cardiaques (douleurs coronariennes, arythmies, arrêt cardiaque) (36).

(7) Traitements en cours : Bêtabloquants, IEC et sartans

Il est admis que ces traitements n'augmentent pas la fréquence des réactions anaphylactiques en cas de piqûre d'hyménoptère ou d'injection d'immunothérapie (37), mais ils en aggravent la sévérité, et en rendent le traitement plus difficile.

Les β -bloquants augmentent le relargage des médiateurs de l'anaphylaxie et cela serait d'autant plus marqué chez l'asthmatique et l'atopique, ces patients ayant une « hyporéactivité intrinsèque » du système bêta adrénergique (38). Il est donc conseillé d'arrêter ou de trouver une alternative thérapeutique au traitement par bêtabloquant avant une ITS. Cependant dans certains cas on peut être amené après évaluation précise du rapport bénéfice-risque, à conserver le traitement par bêtabloquant. Le risque des bêtabloquants chez les patients cardiovasculaires et allergiques a été discuté dans une publication récente (33). On estime que leur bénéfice dans les coronaropathies, les arythmies ventriculaires et les défaillances cardiaques, est très supérieur à leur rôle délétère potentiel en cas d'anaphylaxie. En effet, le risque de décès lié à la maladie cardiovasculaire sous-jacente est souvent beaucoup plus élevé que le risque de choc anaphylactique lors d'une piqûre ou d'une injection d'immunothérapie.

(8) Mastocytose, tryptase élevée

La prévalence de la mastocytose chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères serait de 0,9 à 5,5 % (39–41).

Le risque de réaction systémique sévère augmente de façon continue en fonction de la tryptasémie basale : un taux situé entre 4,25 $\mu\text{g/l}$ et de 20 $\mu\text{g/l}$ augmente le risque de réaction systémique sévère d'un facteur 3,8, quel que soit l'insecte en cause (abeille ou guêpe) (31). Cependant une étude européenne multicentrique récente réalisée de façon prospective chez 357 patients n'a pas en évidence d'association significative entre les patients ayant un taux de tryptase sérique de base élevée et les échecs d'ITS (30).

Inversement, chez les patients porteurs d'une mastocytose, l'allergie aux venins d'hyménoptères est le principal facteur déclenchant d'anaphylaxie : dans ce groupe, l'anaphylaxie aux venins atteint 20 à 30 % des patients (41).

(9) Niveau de PAF

Une étude récente a montré que le niveau de PAF (*platelet-activating factor*) sérique et la faible activité de la PAF-acétylhydrolase (inactivant le PAF), étaient corrélés à la sévérité de la réaction anaphylactique (42,43).

5. Manifestations cliniques

a) Les réactions physiologiques

La piqûre d'hyménoptère s'accompagne toujours d'une réaction locale érythémateuse et douloureuse au point d'inoculation du venin. L'érythème est peu ou pas induré. Sa taille est en moyenne de 2 cm, sans atteindre 10 cm. Le tout régresse spontanément sans laisser de séquelles, en quelques minutes à 24 heures.

Cette réaction normale est due à l'inoculation dans le tissu sous-cutané, de venin riche en histamine, peptides vasoactifs, enzymes (protéases, phospholipases, hyaluronidase...) et toxines.

La quantité de venin susceptible d'être injectée varie de 50 à 300 µg, selon l'insecte piqueur (50 à 100 µg pour une abeille/ 2 à 10 µg pour une guêpe).

b) Les réactions allergiques

Les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères sont des réactions anaphylactiques.

L'anaphylaxie est par définition le contraire de la protection (prophylaxie). C'est l'ensemble des phénomènes immunologiques induits par une réaction d'hypersensibilité immédiate, IgE-médiée, ou hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs (44) (figure 7).

La première piqûre d'hyménoptère constitue la phase de sensibilisation. Elle correspond au premier contact entre les composants antigéniques du venin et le système immunitaire de l'hôte.

La phase d'activation des cellules effectrices est déclenchée lors de la réinjection du venin. L'antigène effectue un pontage entre deux IgE spécifiques fixés sur macrophage. Cette liaison provoque la dégranulation mastocytaire avec libérations de médiateurs préformés (histamine, sérotonine) et synthèse de médiateurs néoformés (leucotriènes, prostaglandines).

Leurs effets sont très rapides : vasculaires, pro inflammatoires, spasmogènes et chimiotactiques à de nombreux niveaux : respiratoire, vasculaire, cutané, nerveux et digestif.

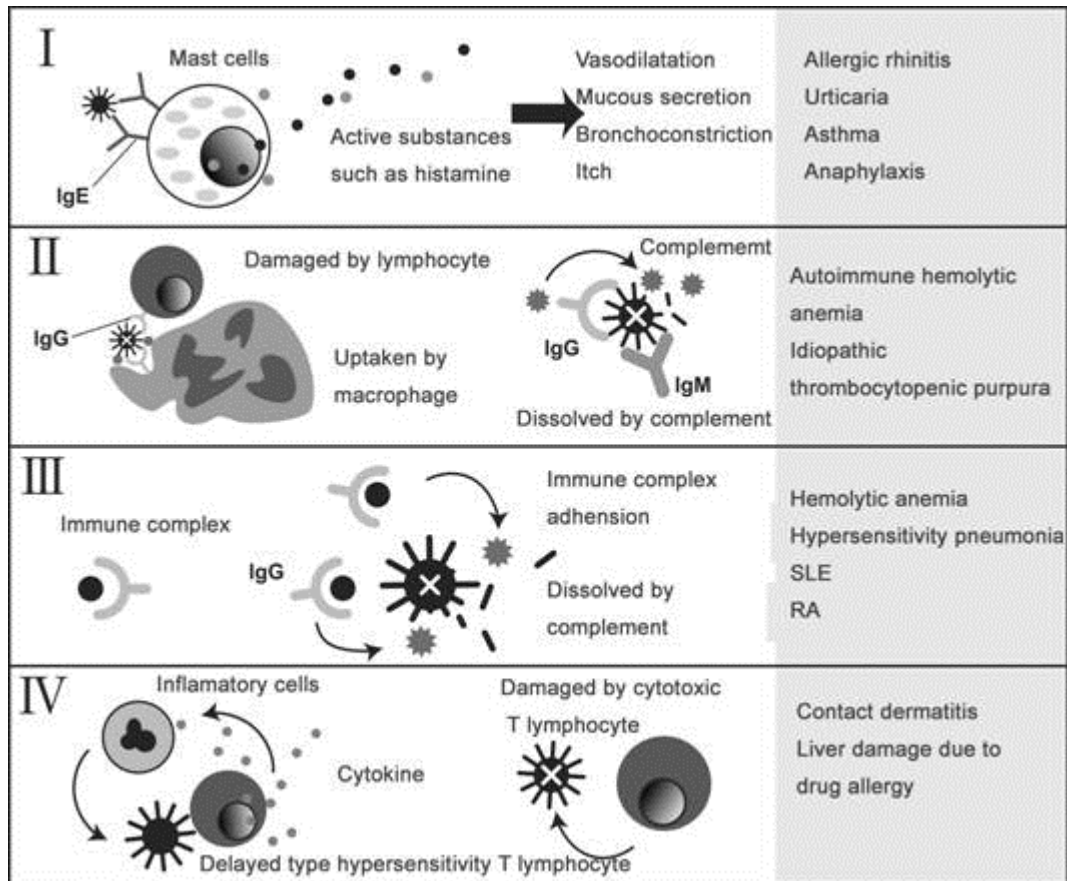


Figure 7 Classification de Gell et Coombs (45)

La réaction locale étendue est un œdème inflammatoire dépassant 10 cm de diamètre, persistant plus de 24 heures. Elle peut atteindre une ou deux articulations voisines.

Les réactions systémiques sont réparties en 4 stades de gravité allant de l'urticaire généralisée au choc anaphylactique selon la classification de Müller (46) (tableau I).

Tableau I Classification de Müller

Réactions généralisées	
<i>Stade I</i>	• Urticaire généralisée • Malaise avec anxiété
<i>Stade II</i>	Un ou plusieurs symptômes du stade I associé à au moins deux des symptômes suivants : • Angioedème et/ou urticaire diffuse • Troubles digestifs (douleurs, nausées, diarrhée) • Vertiges • Oppression thoracique
<i>Stade III</i>	Un ou plusieurs symptômes du stade II associé à au moins deux des symptômes suivants : • Dyspnée, sifflements respiratoires, stridor traduisant un œdème laryngé • Urticaire ou œdème de Quincke • Dysphagie, dysphonie, voix rauque • Impression de grande faiblesse, confusion, impression de mort imminente
<i>Stade IV</i>	Un ou plusieurs symptômes du stade II associé à au moins deux des symptômes suivants : • Collapsus cardio-vasculaire avec hypotension artérielle • Détresse respiratoire, cyanose • Syncope • Incontinence urinaire

c) Les réactions retardées ou semi-retardées

Elles sont assez rares et leur mécanisme immunologique n'est pas toujours connu. On distingue les formes cutanées (urticaire retardée, symptômes évoquant une maladie sérique), les formes neurologiques (syndromes de Guillain-Barré, neuropathies périphériques, encéphalopathies, coma), les formes rénales (glomérulonéphrite, syndrome néphrotique) et les formes hématologiques (purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique).

d) Les réactions toxiques

Ces réactions en rapport avec les propriétés pharmacologiques du venin ne semblent pouvoir survenir que pour des envenimations massives. On ne peut parler de réactions toxiques isolées pour un nombre de piqûres inférieur à 50.

On a décrit le « syndrome neurotoxique du venin d'abeille » ou « syndrome cobraïque » qui associent un engourdissement des membres, des troubles respiratoires avec asphyxie puis la mort.

e) Les réactions pseudo-allergiques

Il s'agit de réactions anaphylactoïdes souvent présentées chez les sujets porteurs d'une mastocytose. Les signes cliniques peuvent être identiques à ceux d'une réaction allergique mais le mécanisme n'est pas IgE-dépendant.

6. Diagnostic positif

Actuellement, le diagnostic de l'allergie du venin d'hyménoptère est basé sur l'histoire clinique, tests cutanés et les IgE spécifiques (47). Les paramètres de la pratique actuelle ont été publiés par les académies américaines et européennes de l'allergie et d'immunologie clinique American and European Academies of Allergy and Clinical Immunology EAACI (tableau 4).

a) Histoire clinique

Le diagnostic est avant tout clinique et l'interrogatoire en constitue l'élément clé.

L'interrogatoire doit faire préciser les antécédents du patient, notamment ses facteurs de risque cardio-vasculaires, le traitement en cours (β bloquant, IEC), le mode de vie et la profession du patient (apiculteur, agriculteur,...), la notion de piqûres antérieures et leur fréquence, le nombre de piqûres et la date de la réaction, la symptomatologie clinique (topographie, sévérité) et la chronologie précise (délai entre la piqûre et la réaction, ordre d'apparition des symptômes et durée), le traitement administré et l'évolution de la symptomatologie.

L'identification de l'insecte responsable est bien sûr très utile au diagnostic, ainsi qu'à la prise en charge spécifique du patient allergique incluant le traitement et l'éducation thérapeutique avec notamment les mesures préventives (reconnaissance de l'insecte).

La description des symptômes est primordiale car elle va permettre de classer la réaction allergique en fonction de sa gravité (selon la classification de Müller) et ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique future, notamment la décision d'instaurer une ITS. Par ailleurs si les symptômes cutanéomuqueux ou respiratoires sont facilement descriptibles, la notion de malaise reste subjective en l'absence de mesure tensionnelle, ce qui rend difficile la classification de la réaction. Cela souligne l'importance de la prise de tension artérielle en cas de malaise après piqûre, dans la mesure du possible.

b) Tests cutanés

Ils sont réalisés 4 à 6 semaines après l'accident allergique, avec des extraits standardisés de différents types d'hyménoptères, surtout dans le cadre d'une réaction systémique, quand une désensibilisation spécifique est envisagée. Les venins à notre disposition sont au nombre de trois : venin d'abeille (*Apis mellifera*), venin de guêpe *Vespula* (*yellow jacket*) et venin de guêpe *Poliste* (*wasp*). Les venins de bourdon et de frelon ne sont pas disponibles.

Les tests intradermiques représentent le gold standard, les prick-tests étant peu sensibles. Il faut vérifier au préalable la réactivité cutanée (phosphate de codéine ou chlorhydrate d'histamine). La réalisation des IDR s'effectue de façon séquentielle grâce à des échelles de dilution de 10 en 10, toutes les 20 minutes, en débutant généralement à 0,001 µg/ml jusqu'à 1 µg/ml (limite supérieure de spécificité). Dès qu'un résultat est positif pour un venin, on arrête la progression des doses pour ce venin.

La quantité de venin injecté en intradermique est de 0,02ml (48).

La sensibilité de l>IDR est évaluée à au moins 90% à une concentration de 1 µg/ml.

Ces tests étudient la sensibilisation et peuvent aussi contribuer à l'identification de l'insecte piqueur.

c) Bilan biologique

(1) Dosage des IgE spécifiques

La faible concentration des IgE sériques par rapport aux autres immunoglobulines a conduit au développement de techniques extrêmement sensibles essentiellement immuno-enzymatiques.

A partir de 1974, le dosage des IgE spécifiques en France était basée sur le principe du RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test), dosage radio-immunologique avec des résultats exprimés en classe de positivité de 1 à 4.

Depuis 2001, l'immunoCAP, technique immuno-enzymatique, a remplacé le RAST avec amélioration du couplage de l'allergène sur le support. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en kU/L, de 0,10 à 100. Un taux d'IgE spécifiques supérieur à 0,10 kU/L est considéré comme positif.

Le dosage des IgE spécifiques aux venins d'hyménoptères fait preuve d'une bonne sensibilité mais d'un manque de spécificité lié aux réactivités croisées partielles existantes entre les espèces (guêpes *Vespula* et *Polistes*, guêpes *Vespula* et frelon, abeille et bourdon, présence d'IgE anti-CDD (49)).

Leur sensibilité est inférieure à celle des IDR surtout si le dosage est effectué plus d'un an après la piqûre (50).

Le dosage des IgE spécifiques pour des allergènes recombinants spécifiques de l'abeille (Apm1, phospholipase A2) et de la guêpe *Vespula* (Vesv5, allergène 5) permettent de discriminer les doubles sensibilisations aux venins d'abeille et de guêpe *Vespula* (51) liées à des allergènes communs (hyaluronidase) ou aux carbohydrates (CCD) (49), des vraies allergies. Ces allergènes recombinants sont des allergènes majeurs, non glycosylés et ne font pas intervenir les CCD.

(2) Dosage des IgG4 spécifiques

Le dosage des IgG4 spécifiques est réalisé avant la mise en route d'une ITS et au cours du suivi.

En cas de tests cutanés et d'IgE spécifiques positifs à la fois pour l'abeille et pour la guêpe *Vespula* et lorsque l'identification de l'insecte responsable n'est pas clairement établie, un taux d'IgG4 spécifiques peut orienter le diagnostic car il est fréquemment retrouvé élevé en cas de piqûre récente.

Classiquement leur taux augmente au cours de la désensibilisation et leur présence est en faveur d'une protection (52).

d) Autres tests immunologiques

(1) Test de Maunsell

Ce test (Patient's self test) n'est plus utilisé en pratique courante.

Son but est de mettre en évidence des anticorps bloquants au niveau du sérum du patient, soit avant la désensibilisation, soit créés au cours de l'ITS.

Un prélèvement de sang est effectué avant le début de l'ITS puis lors de chaque contrôle. Le sérum obtenu par centrifugation est utilisé immédiatement ou congelé, puis 14 à 24 heures avant la réalisation du test l'extrait de venin et le sérum sont incubés à température ambiante.

Des IDR sont effectuées dans le dos en deux colonnes : une avec le mélange venin et sérum (à la concentration de venin à laquelle le patient a réagi avant l'ITS) et l'autre avec le venin seul, toutes les dix minutes jusqu'à l'apparition d'une réaction locale.

Le pouvoir bloquant du sérum, exprimé en gain de dilution, est évalué en comparant le seuil de réactivité cutanée au venin seul et le seuil de réactivité au mélange sérum /venin (53).

(2) Test d'activation des basophiles (TAB)

Ce test in vitro permet de quantifier l'activation des basophiles par l'expression du marqueur CD63 mesurée par cytométrie de flux.

Ce test est peu utilisé en pratique courante mais il peut être intéressant en cas d'absence d'IgE spécifiques (54). Ses indications reposent sur un diagnostic difficile en cas de discordance entre la clinique et la biologie ou de bilan négatif (55).

7. Traitements

a) Mesures prophylactiques

Elles consistent en premier lieu en l'information du sujet allergique sur les risques de récurrence en cas de nouvelle piqure.

En se basant sur les conditions de vie et sur l'habitat des *Aculeates*, une série de recommandations ont été établies (10) :

- information du risque de récurrence en cas de nouvelle piqure
- éviter de stationner à proximité de ruches, de nid de guêpes, ou d'essaim
- éviter de marcher pieds nus dans l'herbe
- éviter de porter des vêtements de couleur vive
- limiter l'usage des parfums et déodorants
- pique-nique prudent
- éviter de s'agiter en présence d'hyménoptères
- éviter de rester au soleil le corps mouillé ou recouvert d'huile solaire
- être porteur d'une trousse d'urgence incluant de l'adrénaline
- en cas de piqure d'abeille, retirer le dard en évitant de comprimer le sac à venin

b) Traitement des réactions locales étendues

Au stade précoce, des compresses froides et des pansements alcoolisés peuvent calmer. Ce traitement local peut être complété par des antihistaminiques par voie orale. Si la réaction persiste au-delà de quelques heures, des corticoïdes oraux peuvent être administrés pendant 1 à 4 jours.

c) Traitement des réactions systémiques

En accord avec l'article de consensus du sous-comité sur l'allergie aux venins d'insectes de l'EAACI (emergency treatment of allergie reactions to Hymenoptera stings), l'injection d'adrénaline (voie sous cutanée ou intra-musculaire) est la base du traitement non hospitalier des réactions sévères impliquant l'appareil respiratoire (asthme, œdème laryngé) et/ou le système cardio-vasculaire (choc anaphylactique). Tout patient ayant présenté un choc anaphylactique doit être hospitalisé 24 heures pour surveillance (10).

d) Trousse d'urgence

Elle doit être prescrite à tous patients ayant une histoire clinique de réactions systémiques aux piquûres d'hyménoptères (56).

Elle est composée :

- D'antihistaminiques oraux
- De corticoïdes oraux sous forme orodispersible ou en solution buvable
- D'un bronchodilatateur d'action rapide en aérosol doseur avec une chambre d'inhalation chez les enfants
- De l'adrénaline en seringue autoinjectable en IM (0,15 ou 0,3 mg/dose en fonction du poids).

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage proche est fondamentale pour une bonne réalisation des premiers gestes d'urgence.

B. La désensibilisation

1. Définition

Dans l'Antiquité, le roi Mithridate VI, craignant pour sa vie, voulut acquérir une connaissance parfaite des poisons et de leurs antidotes afin de s'en préserver. Selon la légende, il serait parvenu à s'immuniser en absorbant de petites doses de poison, d'où le verbe « mithridatiser », à l'origine de la désensibilisation.

La désensibilisation ou plus exactement l'immunothérapie spécifique a été décrite en 1911 par Noon et Freeman, les auteurs britanniques considéraient les allergies polliniques comme des toxines et « vaccinaient » leurs patients.

Elle est appliquée dans les années 30 en utilisant des extraits de venins totaux et plus récemment dans les années 80 avec des extraits de venins purifiés.

La désensibilisation est réservée aux spécialistes et doit être faite avec un matériel de réanimation à disposition. Elle comporte une phase de progression de doses et une phase d'entretien.

Elle représente le seul traitement spécifique de l'allergie aux venins d'hyménoptères et constitue le traitement de choix des allergies sévères car elle permet une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de nouvelle piqûre d'hyménoptère (19).

Le but est d'assurer aux patients allergiques une protection clinique, c'est-à-dire d'éviter la survenue de réaction systémique en cas de nouvelle piqûre.

Le contrôle de l'efficacité se base sur la bonne tolérance thérapeutique, la diminution voire disparition de réactions lors des repiqûres spontanées, et sur l'évolution des paramètres de suivi cutané et biologique : diminution du seuil de réactivité des tests cutanés et du taux d'IgE spécifiques.

2. Mécanismes immunologiques

La désensibilisation spécifique induit la génération de lymphocytes T régulateurs (Treg) exprimant et produisant des cytokines, interleukine (IL)-10 notamment, réorientant la réponse immunitaire Th2-prédominante vers une réponse du type Th1-prédominant.

L'ITS est responsable de l'apparition d'anticorps thermostables bloquants, identifiés comme étant des immunoglobulines G au détriment de la réponse IgE (57). La concentration des IgG spécifiques s'est révélée être corrélée avec la quantité d'allergènes administrée (58,59). Parmi les quatre sous-classes d'immunoglobulines, les IgG4 augmentent de manière prépondérante au cours de la désensibilisation (60) et sont capables de se fixer sur les mastocytes ou basophiles mais incapable d'induire une dégranulation car il se comporte comme un anticorps monovalent, incapable de ponter l'allergène. Les récepteurs des mastocytes ou basophiles sont ainsi progressivement saturés empêchant les IgE spécifiques de se fixer à leur place.

3. Indications

Les indications de ce traitement se fondent d'abord sur la confirmation de l'allergie au venin par les tests cutanés et la détection des IgE spécifiques au venin dans le sérum du patient.

Ensuite, la connaissance de l'histoire naturelle de cette allergie permet d'identifier un certain nombre de facteurs de risque (précédemment cités) de développer à nouveau une réaction généralisée en cas de repiqûre :

- Les sujets âgés
- Les maladies cardio-vasculaires associées
- Les traitements par β -bloquants et IEC
- Le degré d'exposition
- La sévérité de la réaction initiale
- L'intervalle court entre deux piqûres
- La localisation ORL de la piqûre
- L'allergie au venin d'abeille
- Le taux de tryptase sérique élevé ou mastocytose
- Le niveau de PAF

L'EAACI a émis des recommandations concernant les indications de l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères (5) (Tableau II).

Elle est indiquée chez l'enfant et l'adulte ayant présenté une réaction allergique systémique sévère avec manifestations cardio-vasculaires et/ou respiratoires avec un bilan immunologique positif.

Elle doit être discutée au cas par cas chez les adultes présentant des réactions générales légères ou modérées en fonction des facteurs de risque associés, et de l'aspect psychologique de cette pathologie pouvant altérer la qualité de vie en cas de stress. En effet la qualité de vie est généralement très améliorée chez les patients désensibilisés par rapport à ceux qui ne possèdent qu'une trousse d'urgence chez des patients allergiques à la guêpe *Vespula* avec manifestations cutanées (61).

Elle ne doit pas être effectuée en cas de réaction locale ou loco-régionale, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, de même devant une réaction inhabituelle (atteint rénale, musculaire,...) ou chez l'enfant présentant une réaction générale légère (à l'exception des enfants exposés à des piqûres répétées). Elle n'est pas indiquée quand la preuve de l'allergie n'a pas été faite par des tests cutanés positifs et/ou la présence d'IgE spécifiques sériques.

Tableau II Indications à l'immunothérapie aux venins. Recommandations de L'EAACI (5)

	TESTS DIAGNOSTIQUES (tests cutanés et IgE spécifiques)	IMMUNOTHERAPIE
<i>Réaction généralisée sévère</i> Symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires	Positifs Négatifs	Oui Non
<i>Réaction généralisée légère ou modérée</i> Urticaire, angioedème, etc...	Positifs Négatifs	En général non. Exception : patients fortement exposés avec réactions à répétition Non
<i>Réactions locales sévères</i>	Positifs ou négatifs	Non
<i>Réactions inhabituelles</i>	Positifs ou négatifs	Non

4. Situations particulières

a) Grossesse

Elle représente une contre-indication pour débiter une désensibilisation. En revanche, si la grossesse survient en cours de désensibilisation, ce traitement pourra être poursuivi sous réserve d'une bonne tolérance (62).

b) Mastocytose

Elle n'est pas une contre-indication à la désensibilisation, bien au contraire, puisqu'elle est un facteur favorisant de survenue d'une réaction sévère. L'ITS est bien tolérée par la majorité des patients concernés (63).

Seuls quelques patients atteints de mastocytose ont présenté des réactions systémiques à répétition obligeant son arrêt (64).

Pour les patients porteurs de mastocytose, l'EAACI recommande actuellement la poursuite à vie de la désensibilisation, avec le seul venin responsable de la réaction initiale, et la mise à disposition permanente d'une trousse d'urgence contenant 2 seringues auto-injectables d'adrénaline à cause du risque persistant de réaction systémique après piqûre par l'hyménoptère désensibilisé ou par un autre insecte (65).

c) Traitement par β bloquants

Au vu d'une étude récente, il ressort que l'arrêt des bêtabloquants représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation de sa maladie cardiaque que de présenter une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation. Il faut, dans tous les cas, demander au cardiologue le remplacement des bêtabloquants. Si leur arrêt est préjudiciable pour le patient et s'il existe une nécessité impérieuse de le désensibiliser au venin d'hyménoptère, cette désensibilisation se fera sous bêtabloquant (66).

d) Discordance entre l'histoire clinique et le bilan allergologique

Les patients dont les tests cutanés sont négatifs en dépit d'une histoire convaincante d'anaphylaxie après piqûre d'hyménoptère, surtout s'il s'agit de réactions sévères telles qu'un œdème laryngé ou une hypotension artérielle, il est souhaitable de répéter ces tests cutanés et d'effectuer un dosage d'IgE spécifiques avant d'éliminer l'indication d'une ITS (67).

Les IDR peuvent être négatives en raison de la période réfractaire suivant l'accident allergique, c'est pourquoi le bilan allergologique doit être effectué après 4 à 6 semaines minimum (68). Il peut aussi s'agir d'un mécanisme non IgE-dépendant.

Le seuil de réactivité cutanée et le taux d'IgE spécifiques ne permettent pas de préjuger de la gravité de potentielles réactions futures. Cependant les patients ayant présenté les réactions systémiques les plus graves ont souvent un taux d'IgE spécifiques bas.

Par ailleurs des tests cutanés ou des dosages in vitro d'IgE spécifiques négatifs chez les patients présentant une histoire clinique convaincante ne représentent pas un gage de sécurité. En cas de réactions généralisées graves, ils doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique concernant les mesures de prévention et d'une trousse d'urgence (69,70).

5. Contre-indications

D'une façon générale, la désensibilisation est contre-indiquée en cas de déficits immunitaires graves, cancers évolutifs, maladies auto-immunes, asthme sévère non contrôlé, maladies cardio-vasculaires non équilibrées, mauvaise compliance thérapeutique, et psychopathies sévères.

6. Choix du venin pour la désensibilisation

L'identification de l'hyménoptère responsable de l'accident, que ce soit par le patient ou par son entourage, est primordiale pour le choix du venin à utiliser pour l'immunothérapie spécifique.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

a) Tests cutanés et IgE spécifiques positifs pour un seul venin

Il s'agit de la situation idéale : les tests cutanés et biologiques positifs et concordants pour un seul venin, celui de l'hyménoptère identifié.

b) Tests cutanés et IgE spécifiques positifs pour plusieurs venins

Ce cas particuliers nécessite de faire la distinction entre une double sensibilisation et une réaction croisée en s'appuyant si possible sur l'identification de l'insecte piqueur et le cas échéant sur le dosage des CDD. Un autre test, peu réalisé en pratique car difficilement accessible, est le test d'inhibition croisée entre les deux venins (inhibition positive si supérieure à 50 %).

Il existe des réactions croisées entre les venins de guêpes *Vespula* et *Vespa Crabro* (frelon européen), de guêpes *Vespula* et *Polistes*, d'abeilles et de bourdons, d'abeilles et de guêpes.

Si l'hyménoptère identifié est un frelon et que les tests cutanés et les IgE spécifiques sont positifs pour la guêpe *Vespula*, la désensibilisation s'effectuera avec le venin de guêpe *Vespula*.

De même, si l'insecte responsable est le bourdon et que le bilan allergologique est positif vis-à-vis de l'abeille, le choix du venin pour la désensibilisation se portera sur le venin d'abeille.

En cas de double sensibilisation aux venins d'abeilles et de guêpes, si l'hyménoptère n'est pas identifié, la désensibilisation se déroulera avec les deux venins.

7. Protocoles

Il existe plusieurs protocoles d'administration des venins : les protocoles dits lents, qui consistent en une ascension hebdomadaire des doses sur trois à quatre mois, et les protocoles de type *rush* (dose d'entretien atteinte en quelques jours) ou *ultrarush* (dose d'entretien atteinte en quelques heures).

Actuellement la faveur va aux protocoles accélérés sur quelques heures, ultra-rapide ou *ultra-rush*. Le protocole en 3 heures 30 (Tableau III) est maintenant largement admis au niveau national et européen (71–74) car il comporte l'avantage d'offrir une protection efficace après quelques semaines déjà et qui ne cause pas plus d'effets indésirables que les protocoles lents.

Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 100 µg en six injections, puis au jour 15, la même dose en deux injections de 50 µg et au jour 45 une seule injection de 100 µg.

Tableau III Ultra-rapid venom immunotherapy (3.5 h) (75)

<i>Time</i>	<i>Injected</i>	<i>venom (μg)</i>
<i>Day 1</i>	0 h	0.1
	30 min	1
	1 h	10
	1 h 30	20
	2 h 30	30
	3 h 30	40
<i>Day 15</i>	0 h	50
	30 min	50
<i>Day 45</i>	One injection of 100 μ g	
<i>Monthly</i>	One injection of 100 μ g	

Cette phase de progression est effectuée sous surveillance hospitalière et sous prémédication antihistaminique.

La durée recommandée de l'ITS est de 5 ans. Les rappels s'effectuent toutes les 4 semaines la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les six semaines de la deuxième jusqu'à la cinquième année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de cinq ans, les rappels sont effectués toutes les huit semaines. Lorsque la désensibilisation est poursuivie au-delà de cinq ans, les rappels sont en général effectués toutes les 8 semaines (10).

Chaque rappel est précédé d'une couverture anti histaminique. Outre l'efficacité des antihistaminiques pour soulager certains effets secondaires pendant la désensibilisation

(76,77), les données récentes suggère que leur utilisation comme prémédication peut améliorer la efficacité clinique de l'immunothérapie spécifique (78).

La dose d'entretien recommandée s'élève à 100 µg par mois (79). Elle ne doit en aucun cas être inférieure à cette dose, car alors l'efficacité de la désensibilisation est mauvaise. Dans certaines situations cliniques, profession exposée, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation les rappels doivent être de 200 µg (7). De même, il est conseillé de faire des rappels à 200 µg mensuellement chez les patients présentant une mastocytose associée ou une tryptasémie de base élevée (31).

8. Effets secondaires

Des réactions allergiques peuvent être observées au cours du rush ou après les rappels. Il s'agit le plus souvent de réactions locales au point d'injection à type d'œdème inflammatoire persistant quelques heures à quelques jours. Cependant des réactions systémiques peuvent également survenir.

Les facteurs de mauvaise tolérance identifiés sont (75) :

- L'allergie au venin d'abeille
- La phase d'augmentation des doses
- La sévérité de la réaction initiale

La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses. Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique per os 24 à 48 heures avant la rush et de le poursuivre pendant 2 à 3 jours (13).

II. MATERIEL ET METHODES

A. Objectif de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité à long terme de l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères jusqu'à 20 ans après son arrêt.

B. Population étudiée et type d'étude

Cette étude rétrospective monocentrique porte sur 237 patients allergiques aux venins d'hyménoptères.

Ces patients ont débuté leur désensibilisation entre 1984 et 2011 dans le service de Médecine Interne, Immunologie clinique et Allergologie du CHU de Nancy.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion reposent sur l'indication d'une immunothérapie spécifique chez des patients allergiques aux venins d'hyménoptères (abeille, guêpe ou frelon) dont le diagnostic positif est établi par un allergologue.

a) *Le diagnostic positif*

Le bilan allergologique doit être effectué à distance de l'accident allergique (6 semaines). Il a pour objectif de confirmer la nature IgE-médiée de la réaction clinique, et d'identifier le mieux possible l'insecte responsable.

Il repose sur :

- *L'anamnèse* : symptômes et sévérité de l'accident initial, identification de l'insecte en cause, traitements en cours, antécédents personnels et familiaux, profession à risque, mode de vie.
- *Les tests cutanés* : les IDR sont effectuées avec les extraits de venins purifiés Alyostal du laboratoire Stallergène (Apis Mellifera pour l'abeille, guêpe *Vespula* pour la guêpe) en injectant 0,05 ml de venin reconstitué avec une seringue à tuberculine, au niveau de la partie haute du dos ou sur la face externe du bras, afin d'obtenir une papule de 3mm, avec échelle de positivité par concentrations croissantes en

commençant par 0,001µg/ml. L'IDR est considérée comme positive lorsque l'on constate lors de la lecture à 20 minutes, un doublement de la papule initiale.

- *Le bilan biologique* : le dosage sanguin d'IgE spécifiques aux venins d'abeille et de guêpe *Vespula* est réalisé par la technique ImmunoCAP qui détecte les anticorps IgE dans une plage de valeurs allant de 0,1 à 100 kUA /l, où A représente les anticorps spécifiques de l'allergène. Le résultat est mesuré sur une base quantitative. Dans la pratique clinique, la valeur de 0,10 kUA /l est la valeur seuil.

b) Les indications de l'ITS

Les patients inclus répondent aux indications de l'immunothérapie spécifique qui concernent les adultes ou enfants ayant présenté une réaction générale sévère, des manifestations cardiorespiratoires et dont le bilan allergologique (tests cutanés et dosage des IgE spécifiques) est positif.

Les patients ayant présenté des réactions légères uniquement cutanéomuqueuses avec un bilan cutané et/ou sanguin positif sont inclus en cas de mise en évidence de facteurs de risque de récurrence, de facteurs aggravant la sévérité d'une éventuelle récurrence ainsi qu'en cas d'altération de la qualité de vie.

Une patiente présentant des réactions locales étendues à répétition avec impotence fonctionnelle de membre est incluse en raison d'une forte exposition.

2. Critères d'exclusion

Sont exclus les patients ayant présenté des réactions retardées ou inhabituelles, des réactions générales avec un bilan cutané et biologique spécifique négatif, des réactions locales bénignes.

Les patientes en cours de grossesse sont également exclues.

C. Recueil des données

Les données suivantes ont été recueillies lors de la consultation allergologique initiale, au cours de l'hospitalisation pour la réalisation du rush, lors des consultations de suivi en cours de désensibilisation à 6 mois, 1 an, puis une fois par an jusqu'au terme de la désensibilisation, et tous les ans jusqu'à 20 ans après arrêt de l'immunothérapie.

Elles comprennent :

- L'âge
- Le sexe

- Le nombre de piqûres antérieures
- Les traitements associés
- La pratique de l'apiculture
- Le stade clinique de la réaction allergique établi à l'aide de la classification de Müller
- Le venin utilisé pour l'immunothérapie
- L'évolution des tests cutanés (IDR), des IgE et IgG4 spécifiques
- La durée du rush
- La durée de la désensibilisation
- La tolérance clinique
- L'existence et la gravité d'éventuelles repiqûres après traitement.

Ainsi à chaque étape, les patients bénéficient d'une consultation allergologique, de tests cutanés et d'un bilan biologique.

D. La méthode de désensibilisation

L'ITS aux venins d'hyménoptères se fait par voie sous cutanée et comporte une première phase de progression des doses jusqu'à la dose d'entretien de 100 µg.

Cette première phase est réalisée à l'hôpital, avec pose d'une voie veineuse périphérique et surveillance de la tension artérielle, du pouls et du débit expiratoire de pointe (DEP) avant et après chaque injection. Elle s'effectue sous prémédication antihistaminique et s'articule sur un ou deux jours suivant les méthodes semi-rush (Tableau IV) ou rush.

Tableau IV Exemple de protocole semi-rush dans le service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie au CHU de Nancy

Date	Heure	Dilution	Doses	Observations		
				TA	FC	DEP
J1	0	0,1 µg/ml	0,15 ml			
	30 min		0,30 ml			
	1h30		0,60 ml			
	2h	1 µg/ml	0,15 ml			
	2h30		0,30 ml			
	3h		0,60 ml			
J2	0	10 µg/ml	0,15 ml			
	30 min		0,30 ml			
	1h30		0,60 ml			
	2h	100 µg/ml	0,15 ml			
	2h30		0,30 ml			
	3h		0,55 ml			

TA : tension artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; DEP : débit expiratoire de pointe

L'administration du venin d'hyménoptère purifié est réalisée par voie sous-cutanée à la face externe des bras, en vérifiant par des aspirations régulières qu'un vaisseau n'est pas atteint et en commençant par une dilution cent fois supérieure à la dilution qui entraînait une réaction cutanée, jusqu'à une dose d'entretien de 100 µg de venin.

Le premiers rappels ont lieu à J7, J20 puis J42 après la phase de rush ou semi-rush, à l'hôpital, en administrant 0,5 ml de venin reconstitué dans chaque bras à trente minutes d'intervalle, pour obtenir une dose cumulée de 100 µg, avec une surveillance régulière de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit expiratoire de pointe. Le traitement antihistaminique est pris la veille et une heure avant chaque rappel.

Les mesures de sécurité instaurées lors de chaque rappel sont les suivantes :

- La réalisation des injections par un médecin
- Un respect strict du protocole établi
- Une surveillance incontournable de 30 minutes après l'injection
- Une prémédication anti histaminique
- La réalisation des injections en matinée
- L'absence d'activité physique intense le jour de l'injection

Par la suite, les rappels sont effectués toutes les trois semaines jusqu'au premier contrôle à trois mois. Les injections sont ensuite mensuelles et peuvent être espacées de six à huit semaines en fonction de la tolérance clinique du patient.

La dose d'entretien annuelle est de 1200 µg à 1350 µg de venin en fonction de la durée d'espacement des doses.

Lors des consultations de suivi annuel permettent d'évaluer la tolérance clinique, l'évolution des tests cutanés ainsi que des paramètres biologiques : IgE et IgG 4 spécifiques.

La durée de la désensibilisation est variable en fonction de la sévérité de la réaction initiale, de la tolérance clinique au cours des rappels, du degré d'exposition des patients, des éventuelles réactions après une piqûre accidentelle et enfin de l'évolution du bilan immunologique par rapport au bilan initial. Elle dure classiquement 5 ans.

E. Le suivi des désensibilisations

Les contrôles ont lieu six mois après le rush puis une fois par an jusqu'à l'arrêt de l'ITS, et sont poursuivis de façon annuelle jusqu'à vingt ans après désensibilisation.

Les IgE et des IgG4 sériques spécifiques sont dosées à chaque contrôle. Le taux d'IgE spécifiques sériques est mesuré par la méthode ImmunoCAP et exprimé en KUI/1. Le seuil de positivité est de 0,10 KUI/1. Les IgG4 spécifiques, également appelés anticorps bloquants, sont dosés par la méthode ImmunoCAP.

La réactivité cutanée est étudiée parallèlement. Les tests cutanés sont faits en dehors de toute prise d'anti-H1, de neurosédatifs et tranquillisants. La réactivité cutanée est mesurée par IDR en utilisant une échelle de concentrations d'extraits de venins d'hyménoptères purifiés, en commençant par la concentration de 0,0001 µg/ml. La lecture se fait quinze minutes plus tard. Les injections sont poursuivies à concentration croissante jusqu'à 1 µg/ml si nécessaire.

F. Analyses statistiques

L'analyse a comporté une description des caractéristiques de l'échantillon.

Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

III. RESULTATS

A. Les patients

1. Type de population

Les patients inclus sont au nombre de 237. Les perdus de vue sont au nombre de 91 patients (38,4 %). Parmi les 146 patients ayant bénéficié d'une désensibilisation complète, 89 (soit 61 %) ont bénéficié d'un suivi allant de 1 à 20 ans après l'arrêt de l'ITS.

La moyenne d'âge des patients à l'inclusion est de 42,6 ans avec un écart type de 15,8 ans. Le plus jeune patient désensibilisé est âgé de 6 ans, le plus âgé de 82 ans. La population pédiatrique (patients de moins de 16 ans) concerne 5,5 % des patients (13 cas).

Comme l'indique la figure 8, la population se répartit de façon homogène par tranche d'âge, excepté pour les âges extrêmes où le nombre de patients est moindre.

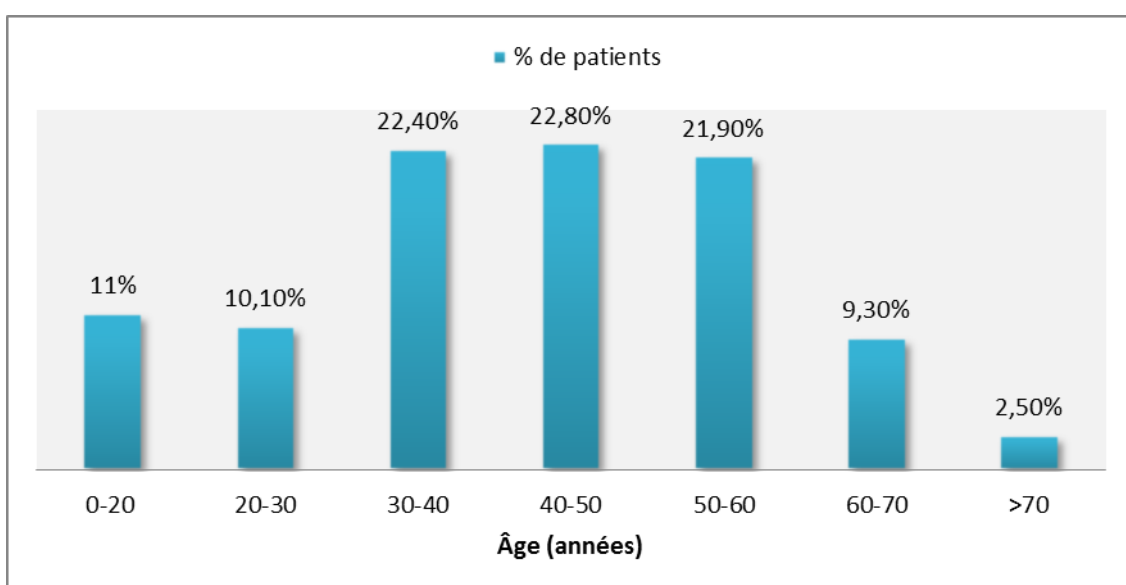


Figure 8 Répartition de la population en fonction de l'âge

La population comprend 142 hommes (59,9%) et 95 femmes (40,1%).

Parmi ces patients il y a 9 apiculteurs.

Le taux de tryptase sérique de base est élevé chez 3 patients :

- A 15,2 µg/l chez un homme désensibilisé à la guêpe pendant 4 ans, jamais repiqué,
- A 21 µg/l chez un homme désensibilisé à la guêpe pendant 1 an, repiqué une fois sans réaction,
- A 23 µg/l chez une femme désensibilisée 6 ans, jamais repiquée.

Le nombre de piqûre antérieur annuel s'élève à plus de 10 pour un seul patient, une ou plus pour 17 patients (7,2%), moins de une pour 51 patients (21,5%) (168 données sont manquantes).

2. Stade clinique de l'accident allergique ayant motivé la désensibilisation

La répartition des patients en fonction de la sévérité des réactions initiales a été résumée dans la figure 9, en utilisant la classification de Müller (tableau I).

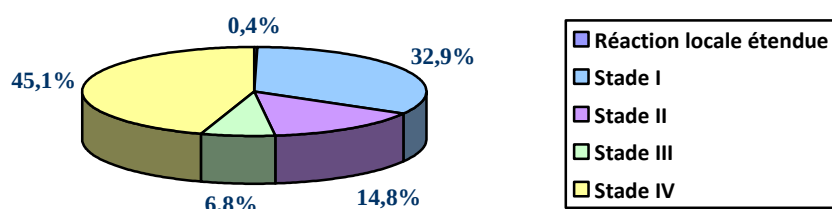


Figure 9 Répartition de la population en fonction du stade clinique initial de la réaction allergique

La majorité des réactions allergiques sont des réactions de stades IV, elles concernent 45,1% des patients (107 cas).

Les réactions généralisées de stade I ont motivé la mise en route de 78 désensibilisations soit 32,9 % des patients inclus.

Les réactions de stade II et III concernent respectivement 14,8 % (35 patients) et 6,8 % (16 patients) des cas.

B. L'immunothérapie spécifique

1. Venins choisis pour la désensibilisation (figure 10)

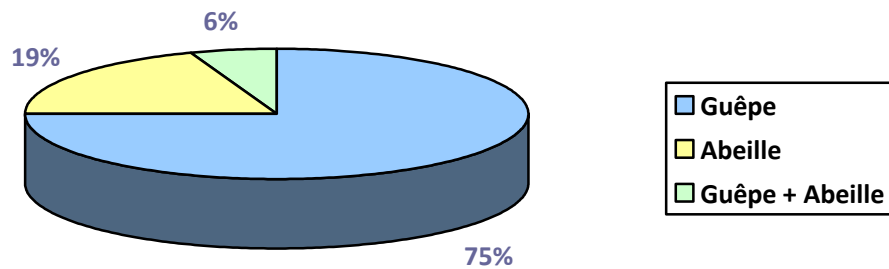


Figure 10 *Répartition de la population en fonction du venin d'hyménoptère choisi pour la désensibilisation*

Les immunothérapies spécifiques au venin de guêpe *Vespula* sont les plus fréquentes : elles concernent 75 % des cas (189 patients). Parmi eux, 12 patients avaient été piqués initialement par un frelon.

Les désensibilisations aux venins d'abeille sont réalisées chez 49 patients soit 19% des cas.

Les doubles désensibilisations aux venins d'abeille et de guêpe concernent 14 patients (6 % des cas).

2. Type de rush

La phase de rush s'est déroulée sur un jour pour la majorité des patients (138 soit 61,6 %), 2 jours pour 69 patients (29,1 %), 3 et 4 jours pour respectivement 9 et 3 patients (figure 11).

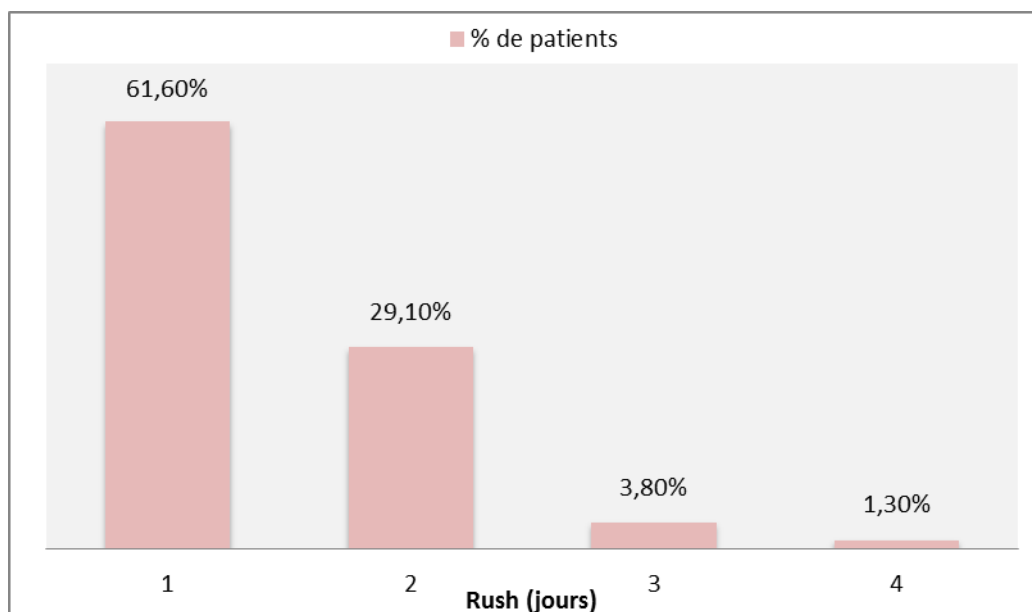


Figure 11 Répartition de la population en fonction du type de rush

3. Fréquence des rappels

Pour la plupart des patients, les rappels sont effectués toutes les 4 semaines (140 patients soit 59 %). Les rappels sont espacés de 6 ou 8 semaines de façon équitable pour les autres patients inclus (respectivement 45 et 46 patients soit 19 et 19,4 %) (Figure 12).

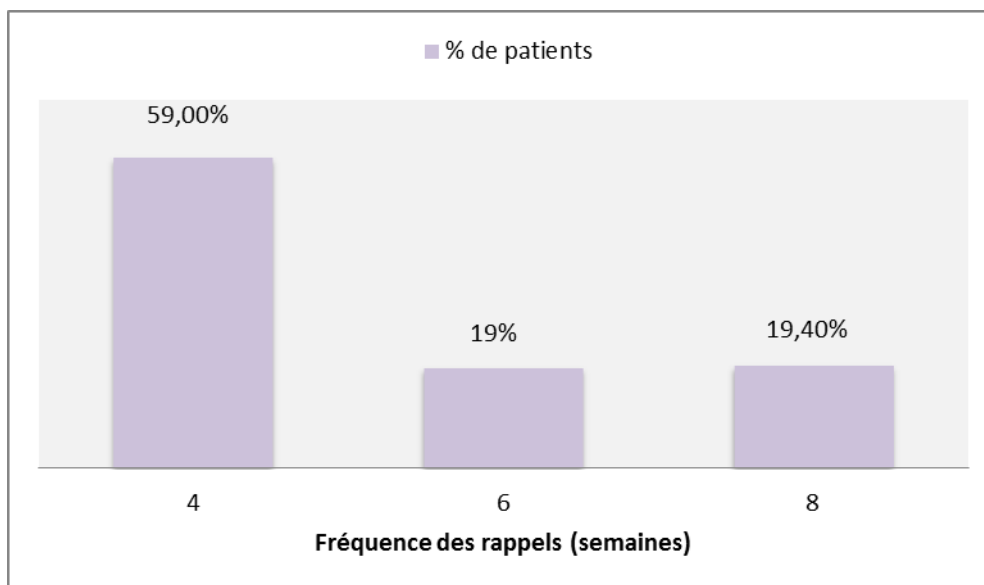


Figure 12 Répartition de la population en fonction de la fréquence des rappels

4. Durée de la désensibilisation

Tableau V Durée de l'ITS

<i>Durée</i>	<i>Suivis</i>	<i>PV</i>	<i>Total</i>
0.5	0	8	8
1	0	17	17
2	1	19	20
3	4	24	28
4	12	23	35
5	116	0	116
6	10	0	10
7	3	0	3
<i>Total</i>	144	91	237

PV : perdus de vue

L'arrêt de l'ITS sur décision médicale est établi chez 146 patients (61,6 %) (Figure 13) :

- 2 ans pour une patiente : cette jeune femme de 30 ans, conjointe d'apiculteur, désensibilisée au venin d'abeille suite à une réaction de grade III, présentait des réactions syndromiques après chaque rappel. La décision médicale d'arrêt de l'ITS fut prise devant une majoration de la sensibilisation au venin d'abeille après 2 ans de traitement.
- 3 ans pour 4 patients dont un homme de 54 ans désensibilisé au venin de guêpe *Vespula* suite à une réaction de grade III. La décision médicale d'arrêt de l'ITS est prise devant une négativation des IgE spécifiques associée à un taux protecteur d'IgG4 supérieur à 100% ainsi que des tests cutanés à la limite de la positivité.
- 4 ans pour 12 patients (8,2 %)

- 5 ans pour 116 patients (79,5 %)
- 6 ans pour 10 patients (6,8 %) et 7 ans pour 3 patients. La durée de l'ITS fut prolongée chez ces patients pour diverses raisons liées à une augmentation de la sensibilisation cutanée ou du taux d'IgE spécifiques, à une exposition plus marquée, mais à une anxiété certaine chez certains patients à l'idée d'arrêter leur désensibilisation.

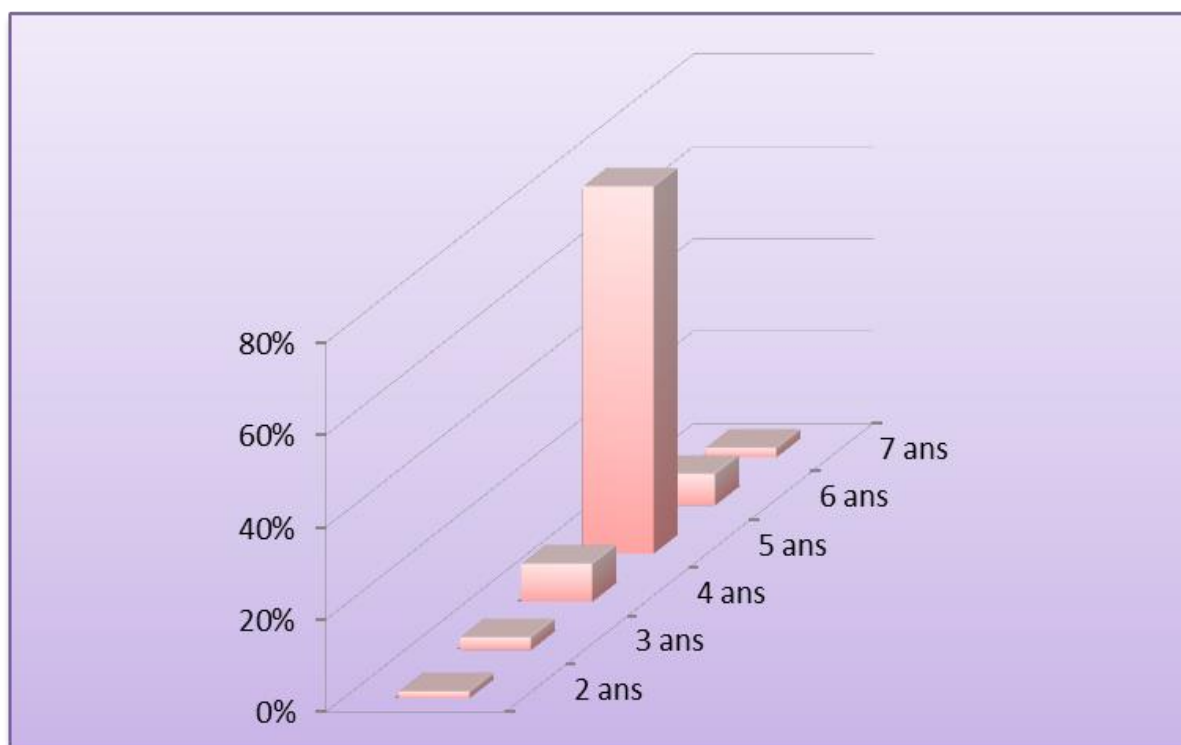


Figure 13 Répartition de la population en fonction de la durée de l'ITS

5. Effets secondaires au cours de l'ITS

L'immunothérapie spécifique est parfaitement bien tolérée dans 72,6 % des cas (106 patients) car elle n'entraîne aucune réaction.

Des réactions locales au site d'injection sont observées chez 26 % des sujets (38 patients).

Les réactions systémiques faisant suite aux rappels concernent 2 patients :

- Une femme de 21 ans a présenté des réactions syndromiques après chaque rappel avec majoration de la sensibilisation à 2 ans motivant un arrêt prématuré de l'immunothérapie sur décision médicale.

- Un homme de 57 ans, apiculteur, a présenté, pendant la phase de rush, à la dose cumulée de 25,5µg de venin, une réaction généralisée de grade I avec prurit palmo-plantaire, érythème du visage, œdème labial et conjonctivite. Un protocole lent chez ce patient lui a permis d'atteindre la dose d'entretien en 8 mois.

6. Réactions en cas de piqûre accidentelle

Parmi les 237 patients inclus, les piqûres accidentelles ont touché 86 patients (36,3 %) pendant ou après l'immunothérapie.

- Aucune réaction n'est observée chez 45 patients (52,3 %)
- Des réactions locales banales sont notées chez 32 patients (37,2 %)
- Cinq patients ont présenté des réactions systémiques de grade I suite à des piqûres d'hyménoptères survenues au début de la désensibilisation (à 1 et 2 ans) avec une urticaire généralisée associée pour deux d'entre eux à une attaque de panique
- Des réactions systémiques de grade II sont observées au cours de l'ITS (à 4 et 5 ans) chez 2 patients avec malaise, vertiges et gêne respiratoire,
- Un choc anaphylactique est survenu chez un patient après 4 piqûres successives à une semaine d'intervalle, 3 ans après l'arrêt de sa première désensibilisation de 3 ans,
- Un homme de 56 ans est victime d'un choc anaphylactique mortel après une piqûre de guêpe au niveau du cou 6 ans après l'arrêt de sa désensibilisation au venin de guêpe (de 5 ans). A noter qu'une première piqûre de guêpe accidentelle survenue en cours de désensibilisation n'a entraîné aucune réaction.

L'incidence de survenue d'une réaction systémique en cas de piqûre accidentelle chez les patients désensibilisés est de 10,5 %.

Tableau VI Caractéristiques des patients désensibilisés ayant présenté une réaction systémique après piqûre d’hyménoptère

Patients	Sexe	Âge (ans)	Facteurs de risque	Grade de la réaction clinique initiale	Venin	Durée ITS (ans)	Tolérance	Date de piqûre	Grade de la réaction après piqûre
1	H	80	Apiculteur	IV	Abeille	4	Bonne	1ère année ITS	I
2	F	50	IEC	IV	Guêpe	7	Réaction locale	—	I
3	F	34	—	II	Guêpe	5	Bonne	—	I
4	H	18	—	III	Abeille	5	Réaction locale	2 ^e année ITS	I
5	H	45	—	IV	Abeille	4	Bonne	4 ans après l’arrêt	I
6	H	40	—	IV	Guêpe	6	Bonne	5 ^e année d’ITS	II
7	F	53	—	IV	Guêpe	5	Réaction locale	4 ^e année ITS	II
8	H	28	—	IV	Guêpe	3	Bonne	4 ans après l’arrêt	IV
9	H	45	Coronarien sous aspirine	IV	Guêpe	5	Bonne	6 ans après l’arrêt	Décès

Parmi les 9 patients ayant présenté des réactions systémiques après piqûre accidentelle (tableau IV) :

- 2/3 sont des hommes
- L’âge moyen est de 59 ans (27-92 ans)
- L’un d’eux est un apiculteur
- La réaction initiale est généralisée dans tous les cas : une réaction de grade IV (choc anaphylactique) pour 7 patients, une réaction de grade III et une réaction de grade II
- Parmi les 9 patients, 3 avaient été désensibilisés au venin d’abeille ce qui représente 10 % de l’ensemble des patients suivis désensibilisés au venin d’abeille. Les 6 autres patients étaient désensibilisés au venin de guêpe ce qui représente 5 % de l’ensemble des cas suivis désensibilisés au venin de guêpe
- Le patient décédé était un homme coronarien sous aspirine au long cours

Parmi les 61 patients repiqué pendant l'ITS, un tiers ne présentera aucune réaction, 23 patients (37,7 %) présenteront des réactions locales et 6 patients des réactions systémiques de grades I et II (Tableau VII). Pendant l'ITS, l'incidence de survenue d'une réaction systémique après une piqûre accidentelle d'hyménoptère est donc de 9,8 %. La plupart des réactions systémiques observées surviennent au cours de l'immunothérapie spécifique, en moyenne après 3 ans d'ITS.

Tableau VII Réactions après piqûres accidentelles pendant l'ITS

Durée ITS	Stades cliniques				Total
	0	RLE	I	II	
0.5	0	0	0	0	0
1	2	0	0	0	2
2	3	0	0	0	3
3	3	0	0	0	3
4	7	2	1	0	10
5	15	20	2	1	38
6	2	1	0	1	4
7	0	0	1	0	1
Total	32	23	4	2	61

Parmi les 25 patients repiqués après l'arrêt de la désensibilisation, 13 patients ne présenteront aucune réaction (52 %), 9 patients une réaction locale étendue (36 %) et une réaction généralisée sera observée chez 3 patients soit 12 % des cas (Tableau VIII). Ces réactions systémiques sont observées en moyenne plus de 4ans après l'ITS. Les réactions les plus graves, le choc anaphylactique et le décès, surviennent respectivement 4 et 6 ans après l'arrêt de la désensibilisation.

Tableau VIII Réactions après piqûres accidentelles après l'ITS

Durée ITS	Stades cliniques					Total
	0	RLE	I	IV	V	
0.5	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	1	0	1
4	3	0	1	0	0	4
5	9	7	0	0	1	17
6	0	2	0	0	0	2
7	1	0	0	0	0	1
Total	13	9	1	1	1	25

C. Suivi des tests cutanés

Sur les figures 14 et 15, on observe que le seuil de réactivité cutanée est supérieur à 0,001 μ /ml dès la troisième année de désensibilisation. Il est supérieur ou égal à 0,1 μ g/ml dès la cinquième année d'ITS et le reste jusqu'à 20 ans après son arrêt (tout en tenant compte de la diminution de l'effectif au cours du temps).

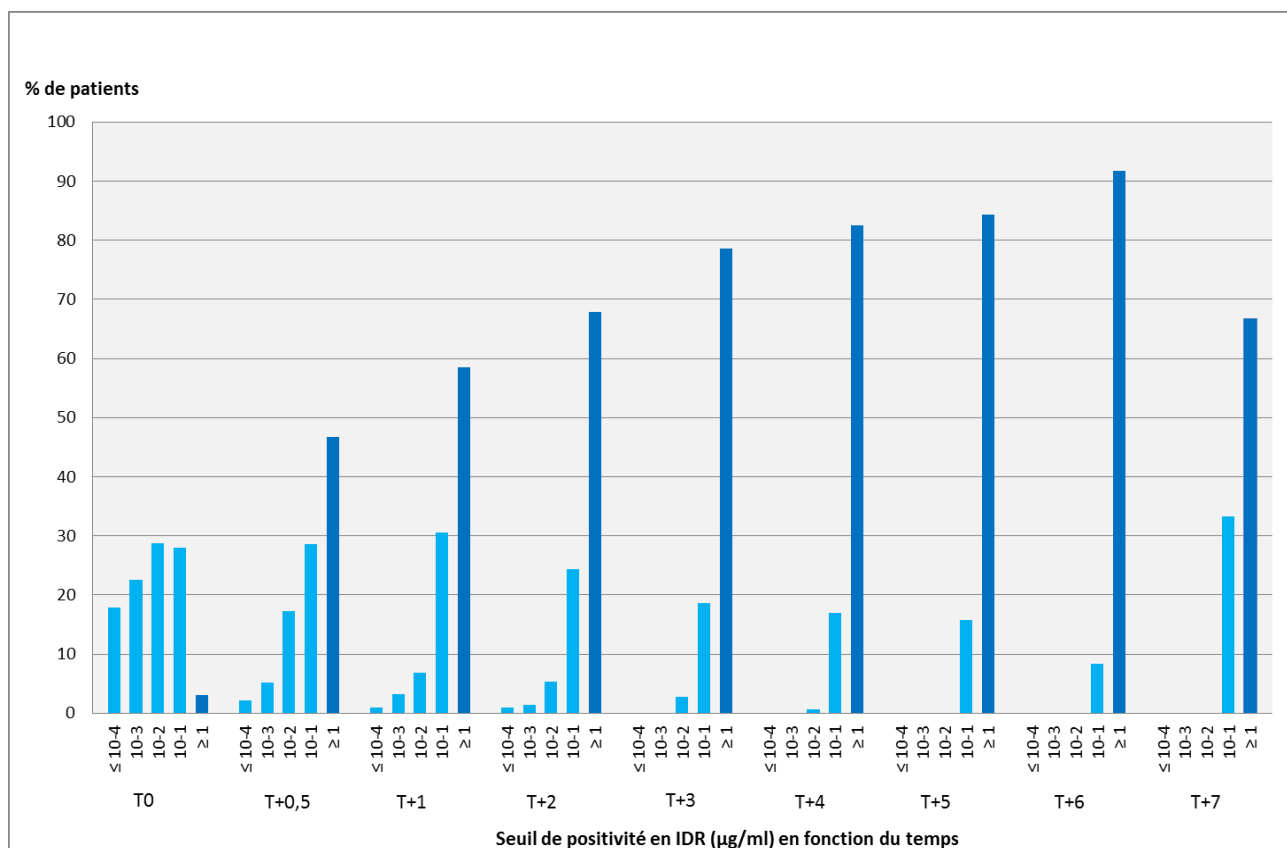


Figure 14 *Evolution du seuil de réactivité cutané pendant l'ITS*

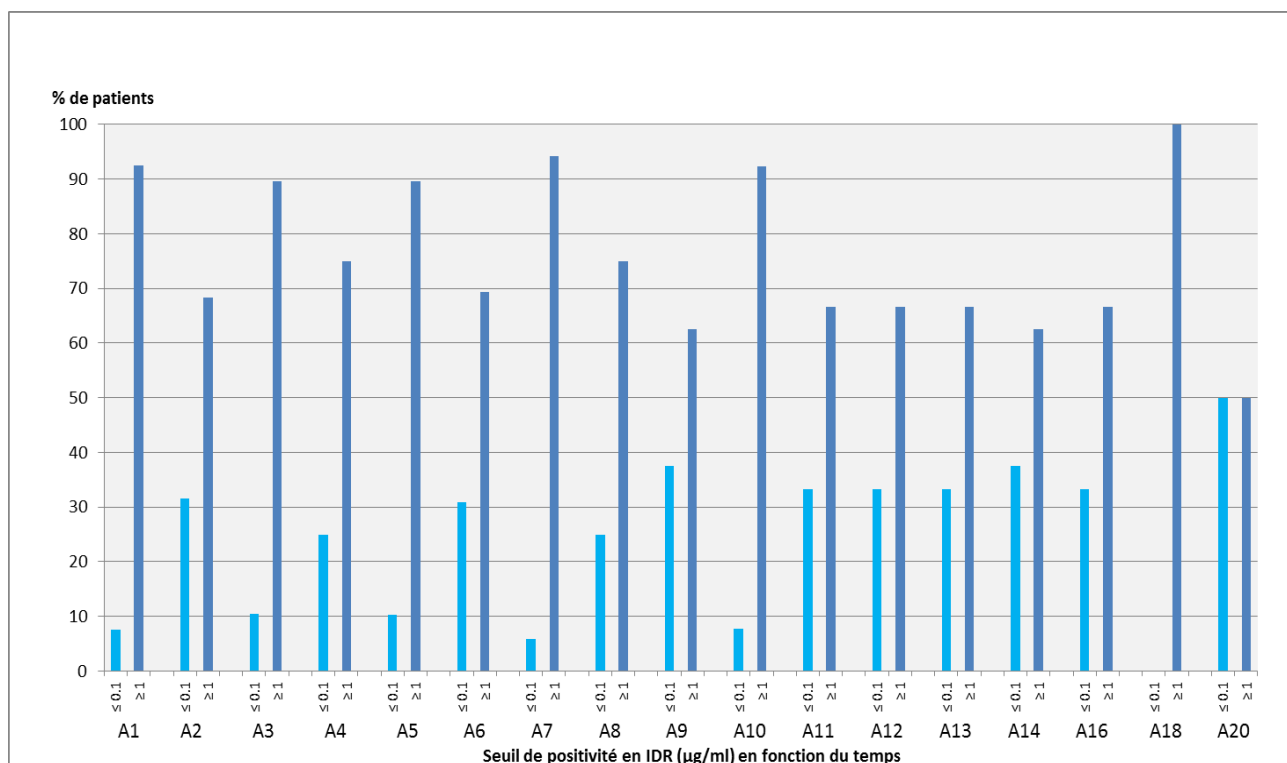


Figure 15 *Evolution des IDR après arrêt de l'ITS*

D. Suivi des paramètres biologiques

1. IgE spécifiques

A l'arrêt de l'ITS, le taux d'IgE spécifiques se négative (taux inférieur à 0,10 kU/l) pour 34 patients (soit 23 % des patients désensibilisés) (tableau IX).

Tableau IX Négativation des IgE spécifiques à l'arrêt de l'ITS

Durée ITS	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	Total
IgE < 0,10 kU/l	0	1	5	26	1	1	34
Total	1	4	12	116	10	3	146

Comme l'indique la figure 16, on constate une diminution significative du taux moyen d'IgE spécifiques entre le début et la fin de la désensibilisation, avec un maintien à un niveau faible jusqu'à 20 ans après l'arrêt du traitement.

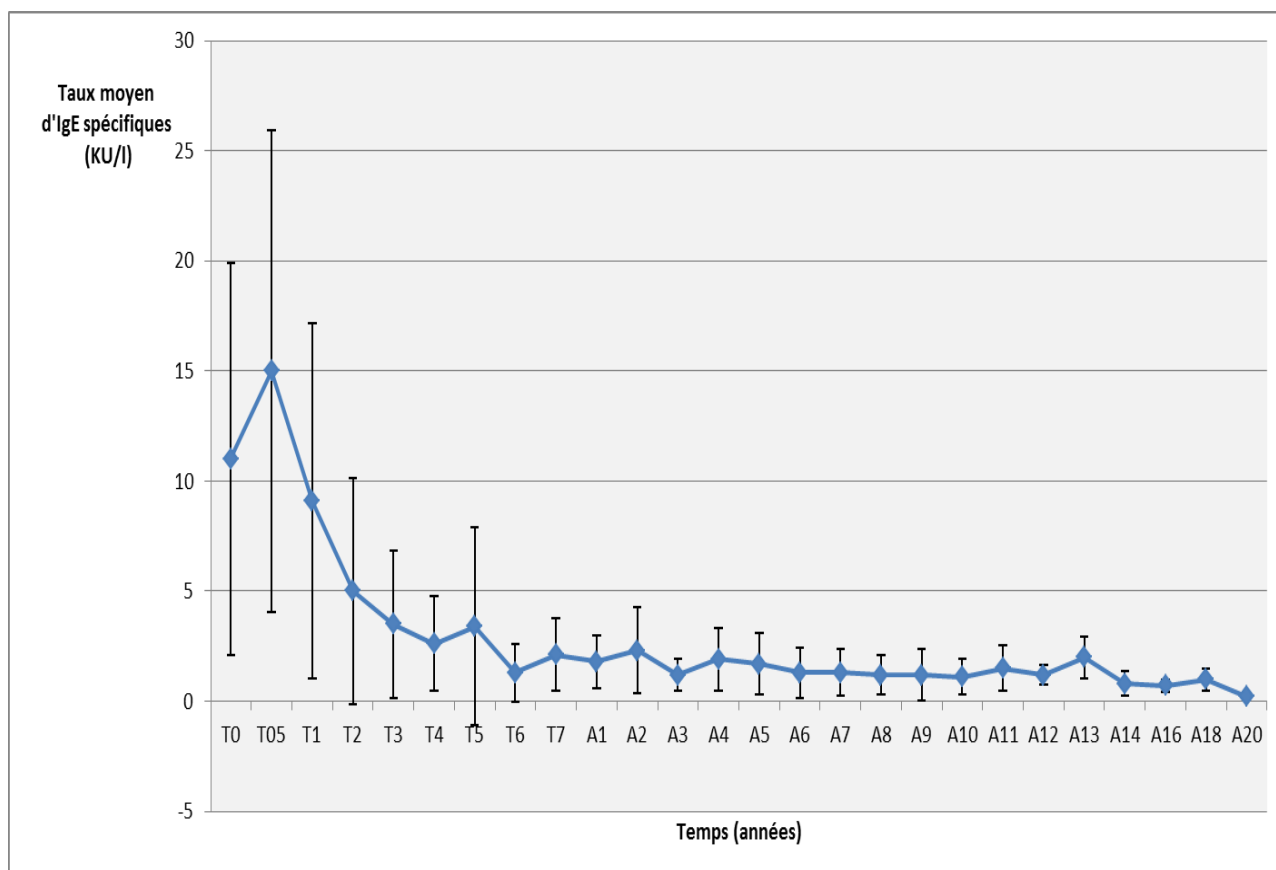


Figure 16 *Evolution des IgE spécifiques avant et après ITS*

2. IgG4 spécifiques

L'étude de l'évolution des IgG4 paraît intéressante mais elle est difficilement réalisable en raison d'un changement d'unité de mesure. En effet le taux d'IgG4, exprimés jusqu'en 1997 en pourcentage par rapport au sérum de référence, est actuellement exprimé en mgA/l.

Une élévation du taux d'IgG4 spécifiques entre deux dosages successifs est un indicateur de la réponse au traitement par désensibilisation.

IV. DISCUSSION

Cette étude s'intéresse à une cohorte de 237 patients avec un suivi pour 146 d'entre eux, soit 61,6 % des patients inclus. Le suivi à long terme a été effectué jusqu'à 20 ans après l'arrêt de l'immunothérapie spécifique. Peu d'études ont évalué l'efficacité à aussi long terme après arrêt de l'ITS.

Les sujets perdus de vue pendant l'ITS sont au nombre de 91 soit 38,4% des patients inclus. A titre comparatif, l'étude européenne multicentrique récente qui incluait 680 patients avait un taux de perdus de vue de 47,5% (30). Comprendre la raison de la rupture de suivi médical pourrait permettre d'adapter la pratique de l'allergologue afin d'obtenir une meilleure observance thérapeutique (déménagement, décès, lassitude du patient... ?). Les facteurs de risque déjà identifiés d'arrêt de l'ITS sont l'âge jeune, l'allergie aux guêpes et le sexe masculin (30).

La désensibilisation est en général bien tolérée si l'on exclut la survenue de réactions locales inflammatoires au site d'injection des rappels de venin.

Dans notre étude la tolérance est bonne avec 1 % de réactions généralisées et 26 % de réactions locales banales au site d'injection. Les deux patients ayant présenté des réactions systémiques sont un homme de 57 ans, apiculteur, pendant le rush et une femme de 21 ans après chaque rappel. Tous deux étaient désensibilisés au venin d'abeille. Les caractéristiques de ces patients sont superposables aux facteurs de risque de survenue de réaction systémique liée au traitement, que ce soit pendant le rush ou après les injections de rappel, mis en évidence par une étude européenne : la désensibilisation au venin d'abeille, le sexe féminin, et la phase de progression des doses (80).

Globalement, on estime qu'en l'absence d'immunothérapie spécifique, 60 % des patients ayant présenté une réaction anaphylactique après piqûre d'hyménoptères réagiront de la même façon lors d'une nouvelle piqûre (1,81).

Dans notre étude, le taux d'échec de désensibilisation, défini par la survenue d'une réaction systémique après piqûre d'hyménoptère accidentelle pendant et après l'ITS chez un patient désensibilisé, est de 10,5 % dont la moitié était des réactions de grade I.

Deux revues de la littérature (82,83) et une méta-analyse (6) ont déjà conclu à l'efficacité de l'ITS quant à la protection vis-à-vis de réactions systémiques futures après nouvelle piqûre chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères. Selon plusieurs études, souvent non comparatives, les taux rapportés d'échec de l'ITS sont évalués entre 0 à 36 % (84). L'amplitude de ces résultats est liée à l'hétérogénéité des études réalisées, souvent monocentriques, avec des effectifs variables, parfois faibles avec des techniques d'ITS différentes selon les centres. En se basant uniquement sur des études randomisées, Hockenhull et al (84) ont étudié l'efficacité de l'ITS par les réactions cliniques survenant chez

les patients désensibilisés soit par des tests de provocation réalistes soit par des piqûres accidentelles d'hyménoptères. Les auteurs ont trouvé un taux d'échec de l'ITS à 6,5 %. Ce taux reste proche de notre résultat principal et suggère que les études réalisées avec effectifs de patients non randomisés provenant de différents centres, l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères est excellente et reproductible.

Notre étude rapporte un cas de choc anaphylactique mortel chez un homme de 56 ans survenu après piqûre de guêpe au niveau du cou, 6 ans après l'arrêt d'une ITS de 5 ans au venin de guêpe, et dont le dernier bilan allergologique de contrôle montrait une diminution du seuil de réactivité cutanée. Light (85) avait rapporté le cas d'un patient âgé de 72 ans, désensibilisé pendant quatre ans et trois mois pour réaction anaphylactique sévère au venin d'abeille et décédé très rapidement après une nouvelle piqûre d'abeille, neuf ans après l'arrêt de la désensibilisation. Le moyen pour conserver un risque inférieur à 2 % d'échec serait de poursuivre la désensibilisation à vie (86–89).

Pendant l'ITS, 6 cas de réactions systémiques sont observées parmi les 61 patients repiqués, soit un taux d'échec de 9,8 %. Ces réactions étaient légères à modérées. Après l'arrêt de l'ITS, 3 cas de réactions systémiques sont observées parmi les 25 sujets repiqués, soit un risque de réaction systémique en cas de nouvelle piqûre après arrêt de la désensibilisation de 12 %. Il s'agit de deux réactions sévères (deux chocs anaphylactiques dont un conduisant au décès) survenues respectivement à 4 et 6 ans après l'arrêt de l'ITS. Ce résultat est similaire à celui retrouvé par Müller (90) : dans une population de 322 patients désensibilisés pendant au moins 3 ans, 200 furent repiqués 1 à 7 ans après l'arrêt de la désensibilisation, et 12,5 % ont développé une réaction généralisée avec un taux de rechute plus fréquent si la durée de désensibilisation est inférieure à 4 ans. Peu d'études porte sur les résultats à plus de 10 ans après l'arrêt de l'ITS avec une incidence de réactions systémiques à une piqûre accidentelle d'hyménoptère toujours proche de 10 % 10 à 15 ans après l'arrêt du traitement (87,91–94). Cette possibilité de réaction souligne la nécessité de conserver une trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable chez les patients à haut risque.

Les caractéristiques des neuf sujets ayant présenté une réaction généralisée après nouvelle piqûre dans notre étude sont le sexe masculin, l'âge (60 ans en moyenne), les pathologies cardio-vasculaires et traitements associés (aspegic et IEC), la désensibilisation au venin d'abeille et la sévérité de la réaction initiale. Ces résultats sont en accord avec ceux mis en évidence dans d'autres études (30,31).

Le taux d'échec d'ITS est deux fois plus élevé chez les patients désensibilisés au venin d'abeille que chez ceux traités au venin de guêpe (10 % contre 5 %). Une disparité encore plus prononcée avait déjà été montrée par Boyle (82) qui, en analysant 11 études observationnelles avait mis en évidence que des réactions systémiques indésirables s'étaient produites chez 14 % des cas traités à l'immunothérapie au venin d'abeille contre 3 % des

patients traités avec du venin de guêpe. Une des explications serait que les abeilles libèrent entre 50 et 140 µg de venin par piqûre contre 10 fois moins pour la guêpe (4,12).

Concernant la plus forte prévalence d'échec d'ITS observée chez la gente masculine, celle-ci pourrait être liée à un facteur d'exposition professionnelle confondant. En effet, les métiers particulièrement exposés (agriculteurs, les horticulteurs, les jardiniers ou encore pompiers) sont principalement occupés par des hommes.

Les sujets âgés sont en partie plus à risque de développer des réactions sérieuses en raison des pathologies associées, notamment cardio-vasculaires, et des traitements qui en découlent.

Actuellement, la décision de l'arrêt d'ITS est conforté par la négativation des tests cutanés et du bilan biologique (93,95), même si les paramètres biologiques pouvant être recueillis au moment de l'arrêt de l'ITS (notamment IgE et IgG4 spécifiques) ont une valeur pronostique décevante. Le seul facteur robuste identifié à ce jour est un seuil de réactivité cutané supérieur à 0,001 µg/ml (91).

Dans notre étude, le seuil de réactivité cutané est supérieur à 0,001 µg/ml (10^{-3}) pour l'ensemble des patients désensibilisés dès la troisième année d'ITS. A noter que les neuf patients qui ont réagi avec également un seuil de réactivité cutané supérieur à 10^{-3} .

Concernant les IgE spécifiques, leur taux moyen diminue progressivement tout au long de l'immunothérapie, et se négative pour 34 patients à l'arrêt, soit 23 % des patients désensibilisés, puis reste stable après l'arrêt de l'ITS.

Ces paramètres de suivi ne constituent pas des marqueurs de gravité pouvant orienter l'allergologue à identifier un sujet à risque de rechute. Ce constat nous permet d'insister encore une fois sur l'importance de maintenir un protocole de secours et d'urgence chez les patients désensibilisés et en particulier chez les sujets présentant des facteurs de risque.

CONCLUSION

Les réactions anaphylactiques aux venins de guêpe et d'abeille sont relativement fréquentes et potentiellement graves, avec risque de décès par choc anaphylactique.

L'objectif principal de l'ITS est de protéger les patients allergiques vis à vis des réactions systémiques sévères voire mortelles en cas de piqûres accidentelles.

En l'état actuel des connaissances, l'immunothérapie spécifique aux venins d'hyménoptères est l'immunothérapie la plus efficace aux mains de l'allergologue. Il est recommandé de maintenir la désensibilisation aux venins d'hyménoptères pendant 5 ans.

Notre étude illustre l'efficacité à long terme (27 ans d'expérience). Cependant deux réactions systémiques sévères sont survenues au-delà de 4 ans après l'arrêt de l'ITS chez des patients à risque. Compte tenu des réactions rares mais sévères observées ici après arrêt de la désensibilisation, notre étude souligne l'importance de conserver le port d'une trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable chez l'ensemble des patients désensibilisés.



BIBLIOGRAPHIE

1. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 27 juill 1978;299(4):157-161.
2. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy*. déc 1979;34(6):369-378.
3. Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. mars 1986;77(3):435-442.
4. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1992;89(2):529-535.
5. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):36-46.
6. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. mars 2000;22(3):351-358.
7. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2001;108(6):1027-1032.
8. Brown SGA, Wiese MD, Blackman KE, Heddle RJ. Ant venom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 22 mars 2003;361(9362):1001-1006.
9. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 2004;114(4):869-886.
10. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 1 nov 2005;60(12):1459-1470.
11. Bousquet J, Menardo J, Michel F. Allergies aux venins d'hyménoptères. Joinville-Le-Pont, Institut Français de Recherche en Allergologie; 1985. p. 112.
12. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. avr 1984;52(4):276-278.
13. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, Hypersensitivity the EIG on IV. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49.
14. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, Jarisch R, Malling H-J, Mosbech H, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*. 1987;42(6):401-13.

15. FACKLER WR, LOVELESS MH. Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy*. oct 1956;14(5):347-366.
16. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N Engl J Med*. 30 mai 1974;290(22):1223-1227.
17. Busse WW, Reed CE, Lichtenstein LM, Reisman RE. Immunotherapy in bee-sting anaphylaxis. Use of honeybee venom. *JAMA*. 17 mars 1975;231(11):1154-1156.
18. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. juin 1985;75(6):735-740.
19. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2005;115(3):439-447.
20. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2009;9(4):334-337.
21. 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.
22. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2008;8(4):330-337.
23. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. juill 1998;28(7):834-838.
24. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2005;5(4):343-347.
25. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(10):1467-76.
26. Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. déc 1994;49(10):894-896.
27. Bousquet J, Coulomb Y, Robinet-Levy M, Michel FB. Clinical and immunological surveys in bee keepers. *Clin Allergy*. juill 1982;12(4):331-342.
28. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. août 1980;97(2):177-184.
29. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. févr 2011;66(2):222-228.

30. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63233.
31. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2009;124(5):1047-1054.
32. Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. juin 2003;35(6):199-203.
33. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2007;7(4):337-341.
34. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mars 2007;98(3):252-257.
35. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp*. 2004;257:133-149; discussion 149-160, 276-285.
36. Müller UR. [Hymenoptera venom anaphylaxis and cardiovascular disease]. *Hautarzt*. mars 2008;59(3):206, 208-211.
37. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. oct 2008;101(4):426-430.
38. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep*. mars 2008;8(1):37-44.
39. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2006;6(4):284-288.
40. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. févr 2008;63(2):226-232.
41. Niedozytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. sept 2009;64(9):1237-1245.
42. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 3 janv 2008;358(1):28-35.
43. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2013;131(1):144-149.

44. Coombs P, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Clinical aspects of immunology. Oxford (UK): Oxford University Press: Gell RR editors; 1968. p. 575-596.
45. Takeuchi K. Anti-inflammatory Effect of Glyteer. Journal of Pharmacological Sciences. 1990;149-157.
46. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res. juin 1966;3(4):331-333.
47. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clinical & Experimental Allergy. 2011;41(9):1201-20.
48. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1993;48(14 Suppl):48-82.
49. Brehler R, Grundmann S, Stöcker B. Cross-reacting carbohydrate determinants and hymenoptera venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. août 2013;13(4):360-364.
50. Müller U. [Insect sting allergy--clinical aspects, diagnosis and therapy]. Wien Med Wochenschr. 15 avr 1989;139(6-7):150-156.
51. Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. Allergy. avr 2009;64(4):543-548.
52. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. Curr Opin Allergy Clin Immunol. août 2004;4(4):313-318.
53. Kanny G, Croizier A, Ragazzini JP, Moneret-Vautrin DA. Suivi immunologique des désensibilisations aux venins d'hyménoptères. Intérêt du test de Maunsell. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. oct 1993;33(4):274-283.
54. Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. J Invest Allergol Clin Immunol. 2004;14(1):10-16.
55. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. Clin Exp Allergy. nov 2009;39(11):1730-1737.
56. Müller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, et al. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. Clin Exp Allergy. mai 1991;21(3):281-288.
57. Lichtenstein LM, Holtzman NA, Burnett LS. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. J Immunol. août 1968;101(2):317-324.

58. Lichtenstein LM, Norman PS, Winkenwerder WL. Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med.* avr 1968;44(4):514-524.
59. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1982;69(6):489-493.
60. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy.* nov 1993;48(8):559-569.
61. Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy.* juin 2009;39(6):883-889.
62. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol.* avr 1990;85(4):709-712.
63. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* sept 2003;33(9):1216-1220.
64. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1997;99(1 Pt 1):153-154.
65. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, Perbellini O, Colarossi S, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy.* sept 2009;64(9):1379-1382.
66. Müller UR, Haeberli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* mars 2005;115(3):606-610.
67. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2001;107(5):897-901.
68. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* août 1997;100(2):182-184.
69. Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2003;112(3):495-498.
70. Reisman RE. Guidelines for management of people with histories of insect sting anaphylaxis and subsequent negative venom skin tests. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* févr 2004;113(2):364.
71. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy.* mars 1993;23(3):226-230.

72. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(2):79-85.
73. Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):232-238.
74. Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, et al. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:192192.
75. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy*. janv 2003;33(1):58-64.
76. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy*. janv 1992;22(1):59-65.
77. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. oct 1997;100(4):458-463.
78. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy☆. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janv 2001;107(1):81-86.
79. Golden DB. Practical considerations in venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. avr 1997;18(2):79-83.
80. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. Allergy. nov 2000;55(11):1005-1010.
81. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 1998;101(5):573-575.
82. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008838.
83. Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvão CES, Kalil J, Castro FFM. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med J*. janv 2010;128(1):30-37.
84. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmalgen® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess*. 2012;16(12):III-IV, 1-110.
85. Light WC. Insect sting fatality 9 years after venom treatment (venom allergy, fatality). *J Allergy Clin Immunol*. mai 2001;107(5):925.

86. Ponvert C, Scheinmann P. Quoi de neuf dans l'allergie aux venins d'hyménoptères ? Une revue critique de la littérature récente (fin 2000-début 2001). <http://www.em-premium.com/data/revues/18770320/v0041i08/01000892/> [Internet]. [cité 29 mai 2013]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/3793/resultatrecherche/4>
87. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 1998;101(3):298-305.
88. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2000;105(2 Pt 1):385-390.
89. Golden DB. Fatal insect allergy after discontinuation of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2001;107(5):925-926.
90. Müller UR, Lerch E. Duration of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1997;99(2):271-272.
91. 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):606-612.
92. Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2010;10(4):337-341.
93. Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2011;127(4):852-854.e1-23.
94. Koterba AP, Greenberger PA. Chapter 4: Stinging insect allergy and venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. juin 2012;33 Suppl 1:S12-14.
95. Reisman RE. Stinging insect allergy. *Med Clin North Am*. juill 1992;76(4):883-894.

VU

NANCY, le **2 septembre 2013**

Le Président de Thèse

Professeur G. KANNY

NANCY, le **11 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6580

NANCY, le 16 septembre 2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

L'allergie aux venins d'hyménoptères est potentiellement grave car elle est parfois à l'origine de réactions systémiques sévères telles que les chocs anaphylactiques et arrêts cardio-respiratoires voire de décès. Ces situations sérieuses imposent la réalisation d'une désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS).

L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité à long terme de l'ITS aux venins d'hyménoptères.

Cette étude rétrospective s'intéresse à 237 patients allergiques aux venins d'hyménoptères (142 hommes et 95 femmes) ayant bénéficiés d'une ITS dans le service de Nancy entre 1984 et 2011. Parmi les 146 patients ayant bénéficié d'une désensibilisation complète, 89 (61%) ont bénéficié d'un suivi allant de 1 à 20 ans après l'arrêt de l'ITS. La durée de l'ITS est de 5 ans pour la majorité des patients (80 %).

D'après les résultats de notre étude, l'ITS est parfaitement bien tolérée dans 73 % des cas (106 patients) et entraîne des réactions locales banales au site d'injection dans 26 % des cas (38 patients). Deux réactions généralisées sont observées : une pendant le rush et la seconde après les rappels. L'efficacité de l'ITS est de 90 %. Parmi les 86 patients repiqués, les réactions systémiques concernent 6 patients pendant l'ITS (4 de grade I et 2 de grade II selon la classification de Müller) et 3 patients après l'ITS (1 de grade I, 1 de grade IV et 1 de grade V). Deux chocs anaphylactiques dont un mortel sont observées respectivement 4 et 6 ans après l'arrêt de l'ITS. Les facteurs de risque identifiés chez ces patients sont une réaction initiale sévère, la désensibilisation au venin d'abeille, les pathologies cardio-vasculaires ou traitements associés et les hommes âgés.

Les données de cette étude sont en accord avec celle de la littérature et souligne l'importance de maintenir une trousse d'urgence après l'arrêt de l'ITS.

TITRE EN ANGLAIS: Venom Immunotherapy

A retrospective study on 237 patients at the Nancy University Hospital

THESE: MEDECINE GENERALE - ANNEE 2013

MOTS CLES: Hyménoptères-Allergie-Immunothérapie spécifique-Efficacité

INTITULES ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE DE LORRAINE, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
