

**Désensibilisation aux venins d'hyménoptères :
étude rétrospective d'une cohorte de 211 patients
désensibilisés au CHU d'Angers entre 2005 et 2019.**

Interne Princy BERIZIKY

né le 31 mars 1993 à Diego-Suarez, Madagascar

Thèse réalisée sous la direction de la docteur Martine MORISSET



INTRODUCTION

Introduction : Hyménoptères

Vespa vulgaris



Polistes dominulus



Apis mellifera



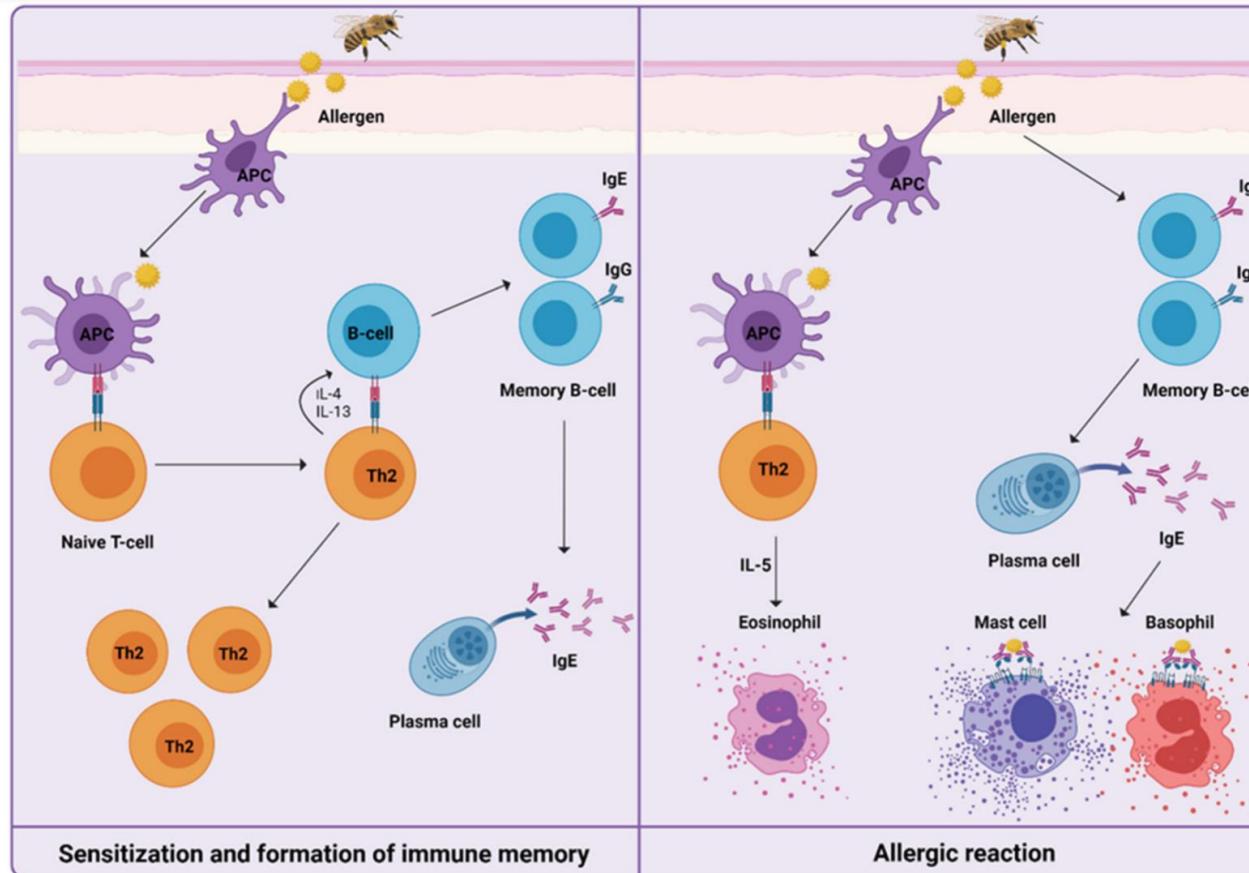
Vespa crabro

Figure 1 Pictures of Hymenoptera.

Adapté de : EAACI, Global atlas of allergy, 2014

- Deux paires d'ailes membraneuses, de tailles inégales et reliées entre elles
(hymen : membrane, ptère : aile)
- Réactions aux piqûres :
 - ➔ Normale = localisée, prurit, érythème, œdème.
 - ➔ Réaction locale large : œdème >10cm durant > 24h.
 - ➔ Toxique : envenimation, >50 piqûres simultanées (IRA, Cytopénies, convulsions,...etc)
 - ➔ Allergique : anaphylaxie.

Introduction : Anaphylaxie



Demšar L, et al. "Hymenoptera Venom Immunotherapy: Immune Mechanisms of Induced Protection and Tolerance." *Cells*. 2021

- **Anaphylaxie =**
 - ➔ systémique
 - ➔ aigüe
 - ➔ potentiellement sévère, voire létale,
 - ➔ Apparition rapide après le contact avec l'allergène.
- **Sévérité = de 1 à 4**
 - ➔ Ring et Messmer
 - ➔ Müller (hyménoptères).

Introduction : Allergie aux venins d'hyménoptères

- En France : jusqu'à 75% des adultes ont déjà été piqués par un hyménoptère.
- Prévalence des réactions systémiques après piqûre d'hyménoptère :
 - Adultes = 7,5%.
 - Une des principales causes d'anaphylaxie de l'adulte.
 - Enfants = 3, 5%
- Facteur de risque de sévérité majeur : **Mastocytose**.
- Autres : environnement à risque de piqûre (apiculteurs), prise d'IEC/ARAI/Bbloquant, âge.

Seul traitement efficace pour prévenir les nouvelles anaphylaxies = la désensibilisation ou immunothérapie allergénique (ITA)

Introduction : Moyens diagnostiques

Test cutanés

- IDR à différentes [C]
- Extrait de venin d'hyménoptère



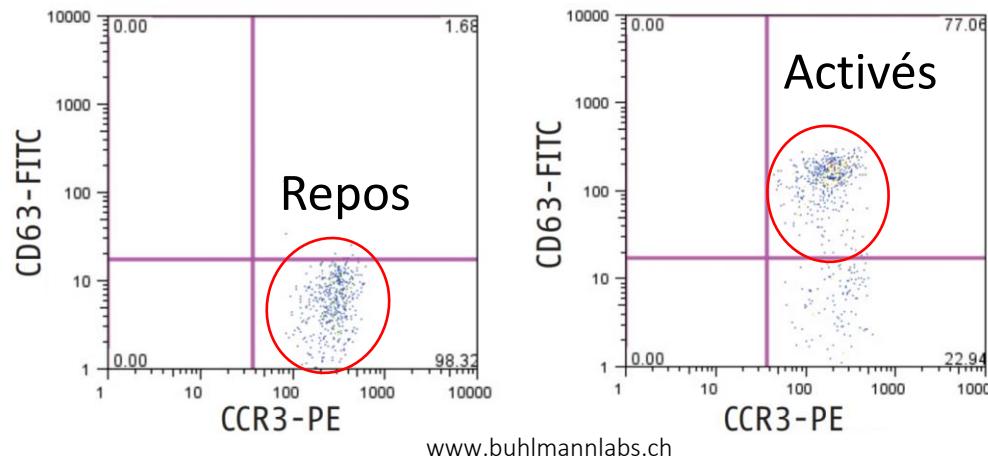
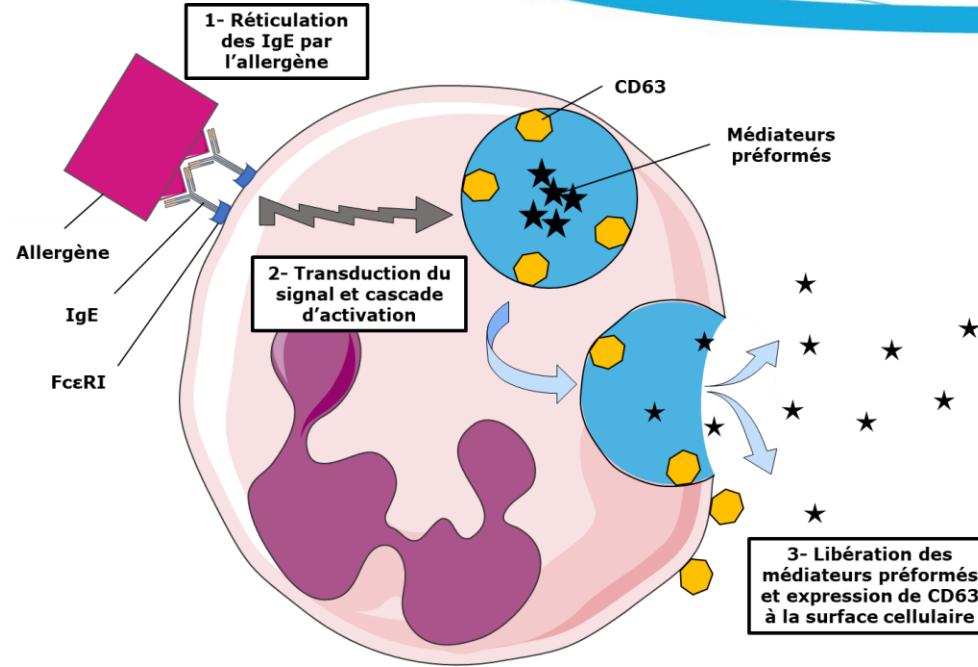
IgE spécifiques

- Extrait total de venin
- Allergologie moléculaire

Allergènes **majeurs** (>50% des allergiques) et spécifiques :

- **Guêpe Vespa** : Ves v 1, Ves v 5
- **Abeille** : Api m 1, Api m 10

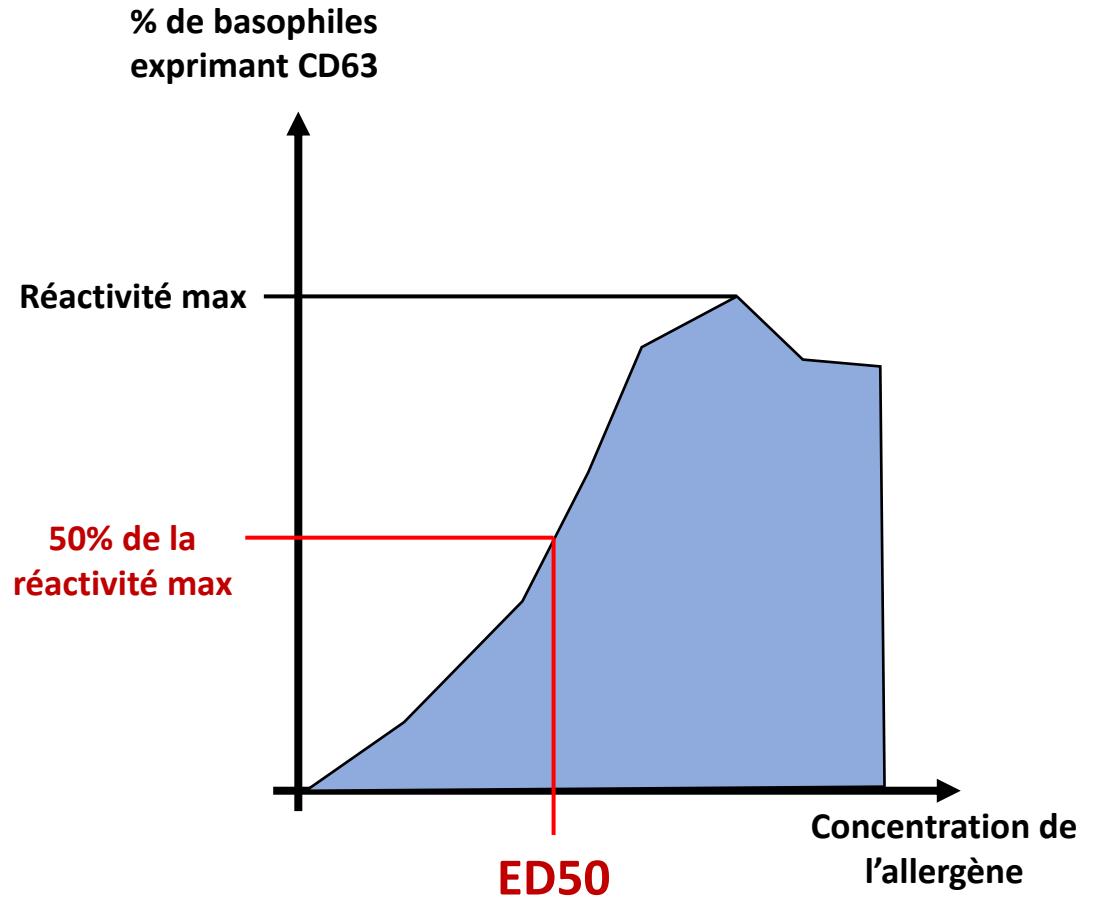
Introduction : test d'activation des basophiles (TAB)



- Basophiles du patients stimulés *in vitro* par des [C] de venin croissants.
- Activation de la voie IgE médierée : dégranulation.
- Expression du marqueur de surface membranaire : **CD63**.
- Expression du CD63 mesurée par FACS, en %.
- Comparés à des témoins négatifs et positifs.

Introduction : test d'activation des basophiles (TAB)

- TAB positif si :
 - ≥2 dilutions successives d'allergène dépassent >5% témoin négatif.
- Réactivité : N basophiles activés par [C] allergène donnée.
- Sensibilité :
 - $Cdsens = \left(\frac{1}{ED50} \right) * 100$



Introduction : Protocole de désensibilisation

■ « Ultra-rush » :

→ Phase d'augmentation de dose :

- Voie SC.
- Jusqu'à 100 µg de venin au total.
- Durée : 1 jour.
- Espacement progressif des rappels (100µg).

→ Phase de maintien :

- 100µg tous les 4 semaines pendant 1 à 2 ans.
- 100µg toutes les 6 semaines à partir de la 2^e année.
- Jusqu'à 100µg toutes les 8 semaines.

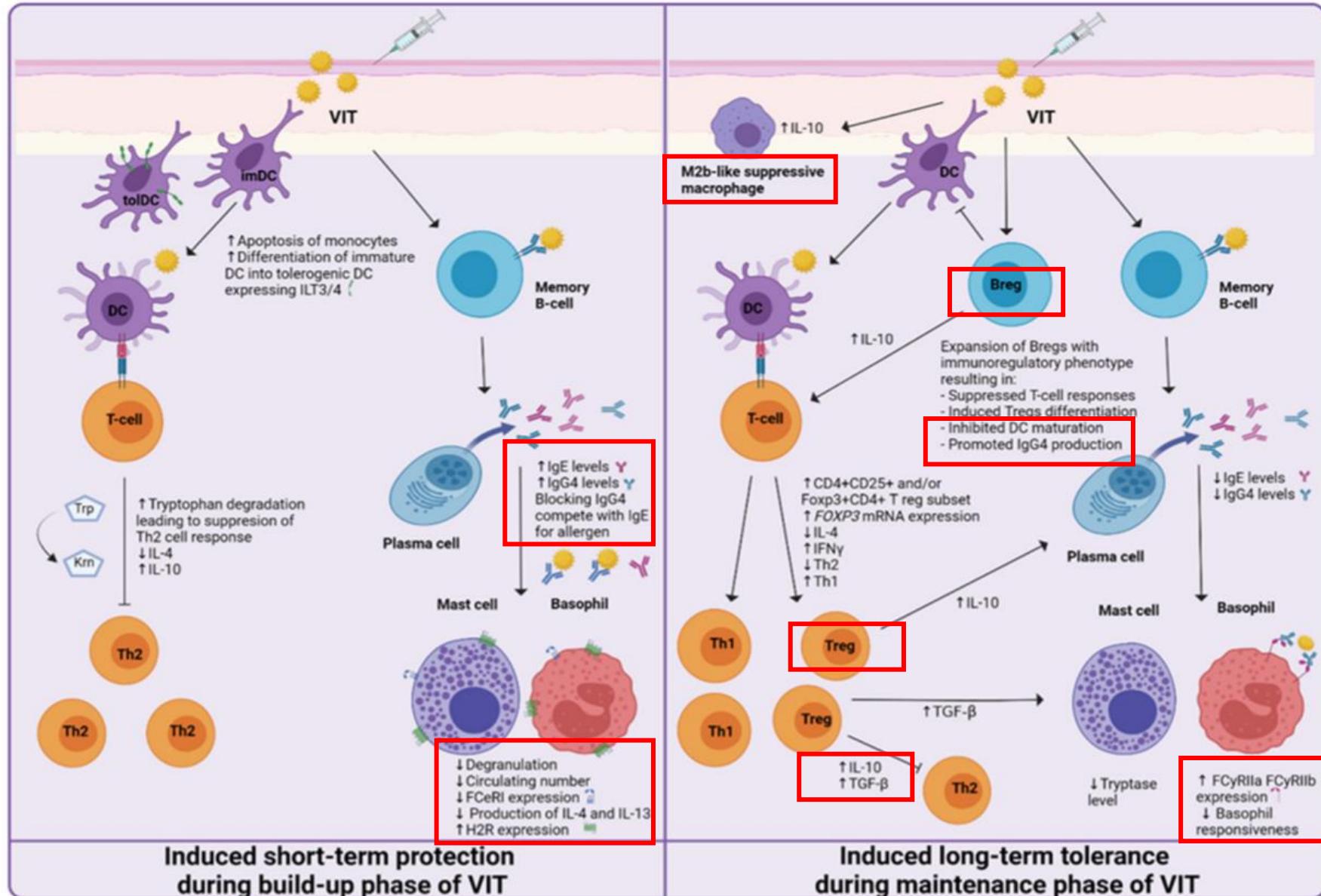
■ Durée totale :

→ Minimum : 3 ans.

→ **Durée recommandée : 5 ans**

→ Plus long selon les facteurs de risques individuels.

Introduction : Mécanisme de l'ITA



Introduction : Efficacité de l'ITA

■ Durant l'ITA :

- Abeille : 77-84%
- Vespidés : 91-96%

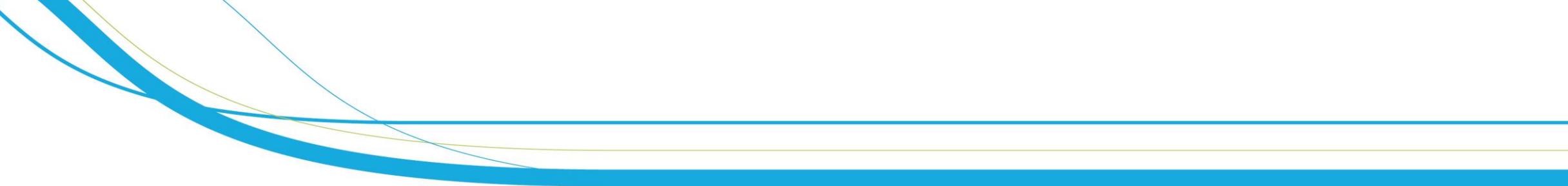
■ Après l'arrêt de l'ITA :

- 5 à 15 % de rechute l'année suivant l'arrêt de l'ITA.
- 7 à 15,8% de rechute après 5-10 ans sans ITA.
- Enfants : 5% de rechute après 20 ans sans ITA.

Aucun marqueur permettant de prédire l'efficacité de l'ITA après l'arrêt.

Objectifs

- Quelle est l'évolution des patients ayant terminé leur ITA entre 2005 et 2019 au CHU d'Angers ?
- Quelle est l'efficacité de ce traitement dans notre cohorte locale ?



MÉTHODES

Méthode : critères d'inclusions

Critères d'inclusion

- Allergie à un venin d'hyménoptère.
- Désensibilisation terminée entre 2005 et 2019.

Critères de non inclusion

- Désensibilisation non terminée.
- Patient perdu de vue.
- Opposition du patient, ou de son représentant légal, au traitement de ses données médicales.

RÉSULTATS

Résultats : diagramme en flux

Dossiers médicaux codés : FGLB002
(protocole de désensibilisation SC)
OU
FGLB001 (rappel de désensibilisation) :
N = 756

- Pas de désensibilisation au venin d'hyménoptère :
N = 71

Désensibilisés au venin d'hyménoptère :
N = 685

- Désensibilisation non terminés ou perdus de vue :
N = 474 (52% de pdv)

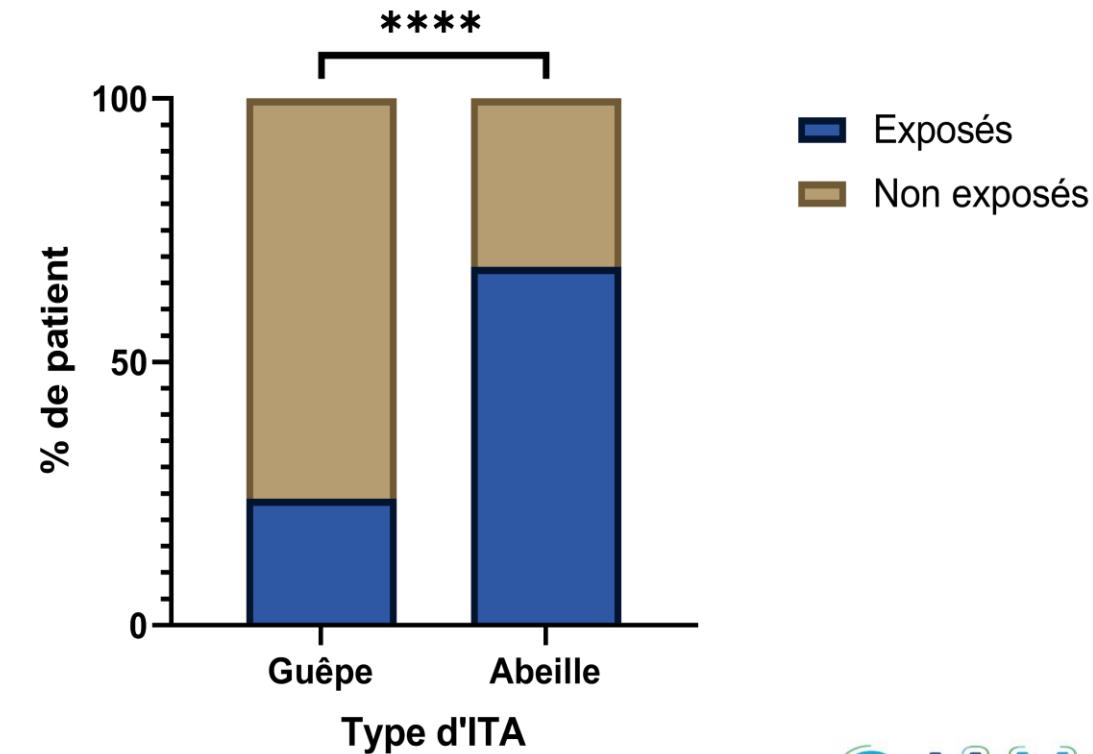
Patients inclus :
N = 211

Guêpe **Vespula** : **178**
Abeille : **28**
Guêpe **Poliste** : **4**
Double ITA (**A+GV**) : **1**

Résultats : caractéristiques générales

Ratio Homme/Femme	3/1
Age moyen au début de l'ITA	49,36 (\pm 14,6)
Min/max	5/82
Mastocytose identifiée :	1
Comorbidité cardiorespiratoire connue	41
Insuffisance cardiaque	1 0,47%
Cardiopathie ischémique	1 0,47%
HTA	34 16%
Asthme	8 4%
IEC ou sartan	27 13%
B-bloquant	11 5%
Exposés à un risque élevé de piqûres	62/161 29%
Durée médiane des ITA (mois)	60
Min/Max	10/165
Dose totale cumulée (μg)	4800 à 5600

Exposition aux piqûres d'hyménoptères



Résultats : hyménoptère et sévérité de la réaction

Guêpe Vespula (N= 178)

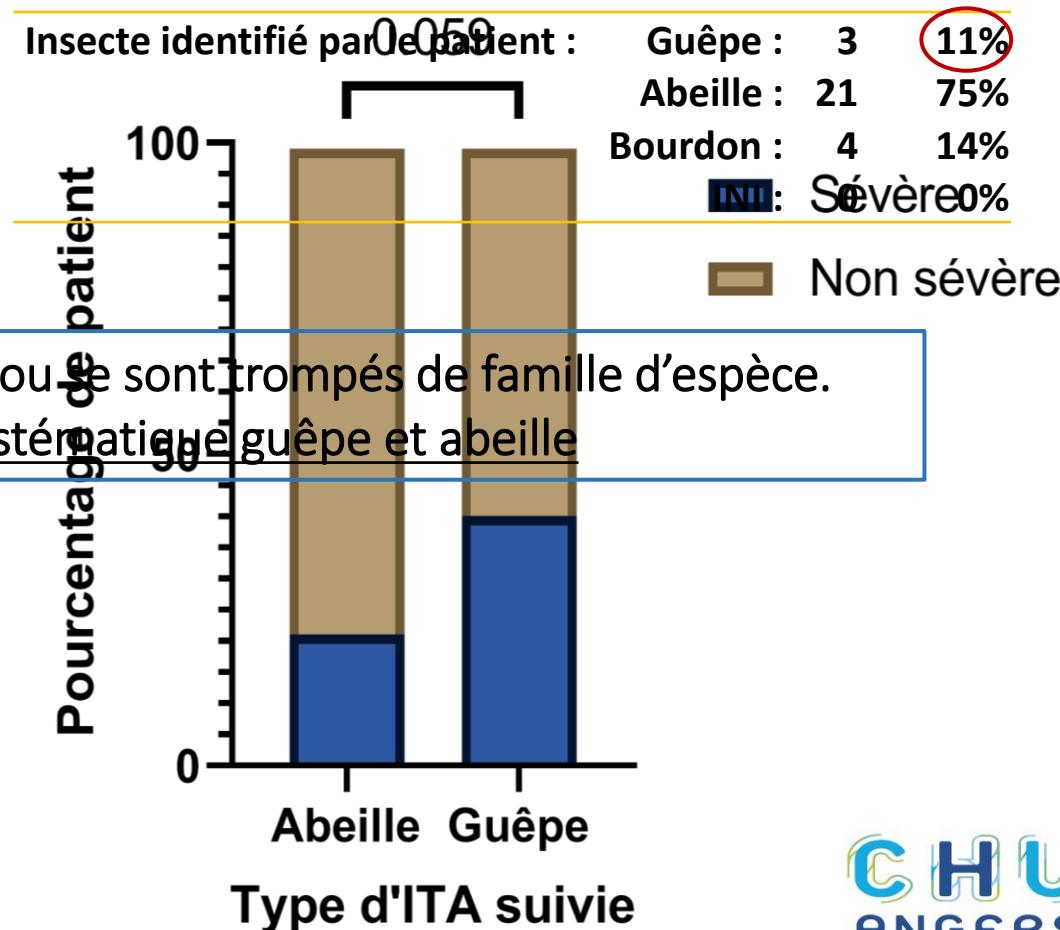
Sévérité de la réaction initiale :

Abeille : 5 42%
Frelon Eur : 46 26%

Frelon As : 2 1%
IN : 51 29%

Tendance vers un plus grande sévérité des anaphylaxies si le patient est allergique au venin de GV, plutôt qu'au venin d'abeille ($p=0,059$).

Sévérité Abeille (N=28) initiale en %



Résultats : Tolérance

	Abeille	Guêpe	Cumulé	Cumulé	*
Réaction systémique durant la phase d'induction de l'ITA	2/28 (7%)	1/178 (0,6%)	3/206 (1,4%)	-	
<u>Arrêt unilatéral de l'IT</u> <u>Février (Müller) (phase de maintien)</u>			1	9/211 (4,2%)	-

- **Bien meilleure tolérance du postpatient ITA (18% de RS)**
- Plus tard, il s'agit à la systématique indésirable de plâtrez des patients allergiques au venin d'Abeille ($p<0,05$).
- Aucune arrêt de l'ITA lié à une IT endue.
- Moins fréquentes que décrit par Stock et al : 8%.

Résultats : Évolution-Guêpe Vespu

Diminution significatives de :

- IDR
- IgE totales
- IgE anti-venin de GV
- IgE anti-Ves v 1, Ves v 5
- Activation des basophiles à 0,1 et 0,02 µg/ml
- CDsens

Augmentation significatives de :

- IgG4 anti-venin de GV
- Ratio IgG4/IgE.

	Evolution des IDR Moyenne	Initial Début ITA 5,7 (\pm 3,2)	Final Fin ITA 4,813	p-value
IgE totales, médiane, (kU/l)	131 (EI : 208,5)	96,1 (EI : 156,4)		****
IgE spécifiques GV, médianes (kU/l)	4,4 (EI : 11,7)	2,34 (EI : 119,3)		****
IgE ves v 1 médiane (kU/l)	0,96 (EI : 4,56)	1,31 (EI : 48,3)		**
IgE ves v 5 médiane (kU/l)	9,87 (EI : 27,6)	2,05 (EI : 4,3)		****
IgG4 GV médiane (mg/l)	1,0 (EI : 3,36)	2,97 (EI : 2,9)		****
Ratio IgG4/IgEs GV (médiane)	0,15 (EI : 0,52)	1,17 (EI : 2,0)		****
Médiannes des TAB Vespu	Concentration de venin	Début ITA	Fin ITA	p-value
	0,5	49,5 (EI : 55,3)	47,4 (EI : 61,6)	ns
	0,1	32,2 (EI : 54,8)	24,1 (EI : 48,7)	*
	0,02	6,3 (EI : 27,5)	3,0 (EI : 16,5)	**
CDSENS vespu (médiane)	Anergiques	34 / 158	17/160	
	Début ITA	Fin ITA	p-value	
420 (EI : 1368)	250,3 (EI : 1034)		*	

Résultats : Évolution-Abeille

Diminution significatives de :

- IgE anti-venin d'abeille
- Activation des basophiles à 0,1 µg/ml
- CDsens

Les autres paramètres mesurés ne se modifient pas de manière significatives dans la cohorte désensibilisée au venin d'abeille.

Evolution des IDR :	Initial	Final	p-value
	Début ITA	Fin ITA	
Moyenne :	2,26 (\pm 0,86)	1,89 (\pm 1,0)	ns
Tryptasémie moyenne (μ g/l) :	4,96 (\pm 2,85)	5,08 (\pm 2,80)	ns
IgE totales médiane (kU/l) :	108 (EI : 170)	67,6 (EI : 30,7)	ns
IgE venin d'abeille médiane (kU/l) :	8,1 (EI : 45,2)	2,3 (EI : 4,1)	****
IgE Api m 1 médiane (kU/l) :	0,47 (EI : 1,3)	0,3 (EI : 1,3)	ns
IgE Api m 10 médiane (kU/l) :	NA	1,8 (EI : 3,5)	-
IgG4 GV médiane (mg/l) :	0,7 (EI : 2,5)	2,8 (EI : 1,7)	ns
Ratio IgG4/IgEs GV (médiane) :	0,03 (EI : 0,17)	0,9 (EI : 10,5)	ns
Moyenne des TAB Abeille : Concentration de venin		Début ITA	Fin ITA
		0,5	60,8 (EI : 46,3)
		0,1	62,8 (EI : 50,7)
		0,02	15,4 (EI : 35,8)
		Anergiques	2,5 (EI : 5,6)
		6/24	6/28
CDSENS Abeille (moyenne) :	Début ITA	Fin ITA	p-value
	961,7 (EI : 2036)	98,4 (EI : 247)	**

Résultats : Efficacité

	Abeille (N= 28)	Abeille (N= 9)	Guêpe Vespa (N=178) Guêpe Vespa (N=60)	Cumulée (N=206) Cumulée (N=69)
Phase de maintien : données disponibles				
Apprès la fin de l'ITA : données disponibles				
Nouvelle piqûre d'hyménoptère (phase de maintien)	18 (64%)	80 (45%)	98 (48%)	
Nouvelle piqûre d'hyménoptère après l'arrêt de l'ITA	5 (55,5%)	12 (20%)	17 (24,6%)	*
Réaction systémique suivant une piqûre (phase de maintien)	0	3 (4%)	3 (3%)	ns
Réaction systémique suite à une nouvelle piqûre Sévérité (Müller)	1 (20%) NA	I (1), II (1), IV (1)	4 (23,5%)	ns
Adrénaline	NA	II (1) ; III (1) ; IV	3	
Sévérité (Müller)	IV	(1)	-	

- **Efficacité = 97% durant la désensibilisation (GV) ($p<0,05$)**
- **Efficacité = 76,5% après l'arrêt de la désensibilisation**

→ Biais de sélection ?

Résultats : prédire l'efficacité

Caractéristiques du patient analysées	p-value
Age actuel	0,63
Age de début de l'ITA	0,74
CDsens final	0,12
Comorbidité CV finale	0,99
Comorbidité CV Initiale	0,99
Différence entre le Cdsens initial et final	0,923
Dose cumulée	1
Durée ITA	0,75
IDR final au venin de GV	0,997
IgE spécifiques GV en fin d'ITA	0,58
IgE totale en fin d'ITA	0,22
IgG4 en fin d'ITA	0,28
Ratio IgG4/IgE spécifiques du venin de GV final	0,571
Réaction systémique durant l'ultra-rush	0,9
Sévérité de la réaction index (Müller)	0,39
Sévérité de la réaction index (Ring et Messmer)	0,39
Sexe	0,702
Tab 0,02 GV final	0,09
TAB 0,1 GV final	0,24
TAB 0,5 GV final	0,42
Tryptase finale	0,96
Ves v1 en fin d'ITA	1
Ves v5 en fin d'ITA	0,34

- Pas de facteur significativement associé à une récidive d'anaphylaxie (durant et après l'ITA)
- Une tendance se dégage pour le CDsens et le résultat du TAB au venin de GV à 0,02µg/ml.

Limites

- Étude rétrospective (biais).
- Déséquilibre entre les groupes allergiques au venin de guêpe et au venin d'abeille.
- Exclusion des patients atteints de mastocytose et des apiculteurs : ITA au long cours.
- Manque de puissance statistique.

Forces

- Cohorte importante d'allergiques aux venins d'hyménoptères (N=211).
- Résultats cohérents avec les données actuelles sur le sujet.
- Étude monocentrique en centre expert : homogénéité de la prise en charge.

Perspectives

- **Étude prospective** : rappel systématique des patients ayant terminés leur ITA.
 - ➔ Augmenter la puissance statistique
 - ➔ Identifier un/des facteur(s) prédictif(s) de réussite ou d'échec de l'ITA.
 - Protocole validée par un comité d'éthique et par un comité de protection des personnes.
 - Inclusions : novembre 2021.
- **In fine : Test de provocation réaliste** (piqûre d'hyménoptère en milieu spécialisé) ?

Conclusion

- L'ITA est efficace et bien tolérée par les patients
- Suite à l'ITA :
 - ➔ Diminution de :
 - IgE totales, IgE spécifiques du venin et de ses composants, la sensibilité cutanée et du test d'activation des basophiles.
 - ➔ Augmentation de :
 - IgG4 spécifiques du venin, ratio IgG4/IgE spécifiques du venin.
- Le CDsens pourrait permettre de prédire une nouvelle anaphylaxie en cas de piqûre d'hyménoptère après l'arrêt de l'ITA.
- Une étude prospective viendra étayer ces résultats.

SOUTENANCE DE THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
ÉTUDES SPÉCIALISÉES EN ALLERGOLOGIE

Un grand merci à :

- Ma directrice de thèse, Dr Martine Morisset.
- Chaque membre du jury : Pr Urban, Pr Trzepizur, Dr Beauvillain, Dr Lavigne et le Dr Bonneau.
- A mes parents, ma famille, et mes amis pour leur soutien ++.

SOUTENANCE DE THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
ÉTUDES SPÉCIALISÉES EN ALLERGOLOGIE

Je vous remercie pour
votre attention !