

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

Vespula vulgaris



Apis mellifera



Polistes dominulus



Vespa crabro

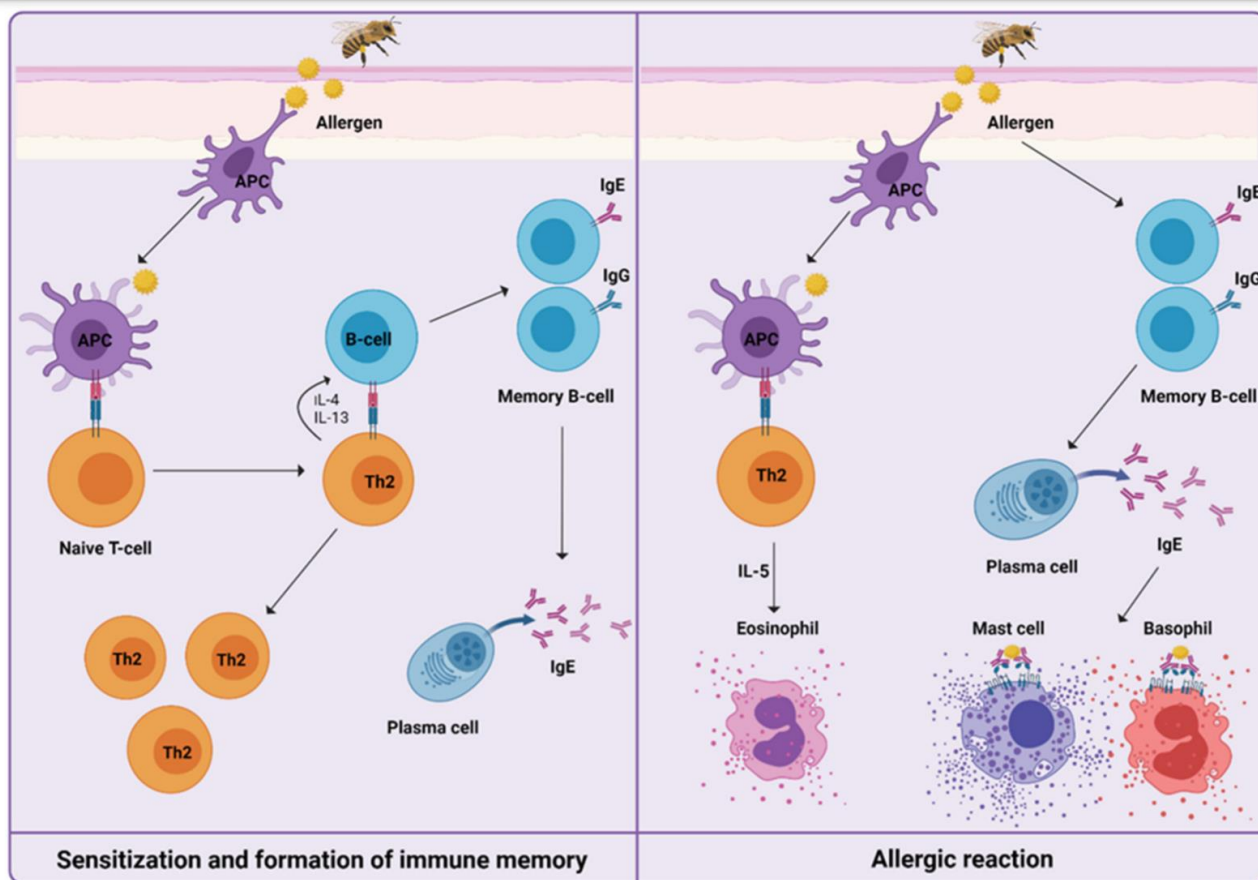


Figure 1 Pictures of Hymenoptera.

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



■ 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).

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

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 piqure 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 piqure (apiculteurs), prise d'IEC/ARAII/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

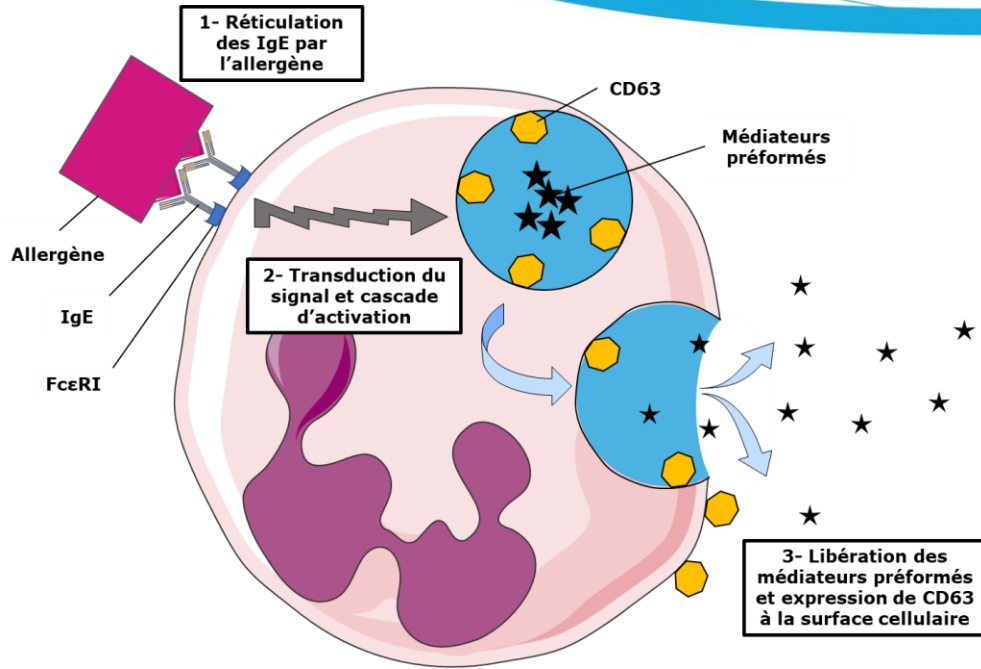
- Extrait total de venin
- Allergologie moléculaire



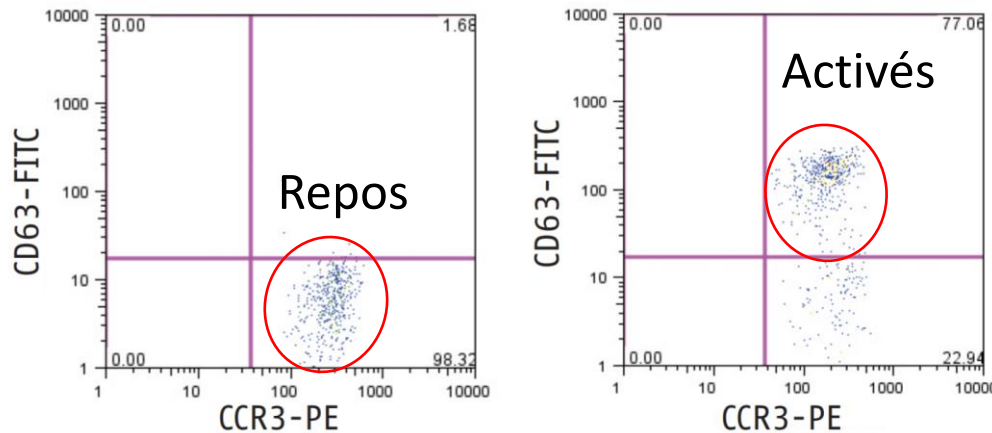
Allergènes **majeurs** (>50% des allergiques) et spécifiques :

- **Guêpe Vespula : 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 médiée : 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)

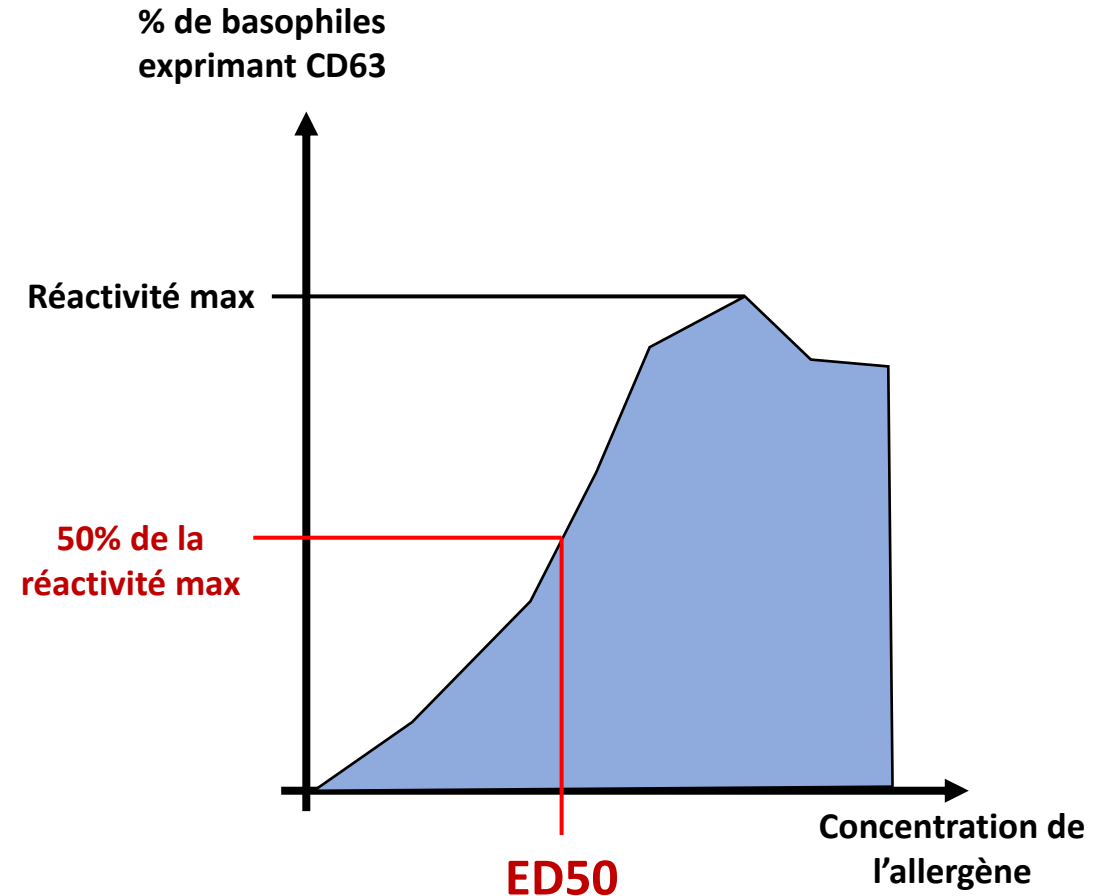
■ TAB positif si :

→ ≥ 2 dilutions successives d'allergène dépassent $>5\%$ témoin négatif.

■ **Réactivité** : N basophiles activés par [C] allergène donnée.

■ **Sensibilité** :

$$\rightarrow \text{Cdsens} = \left(\frac{1}{ED50} \right) * 100$$



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.

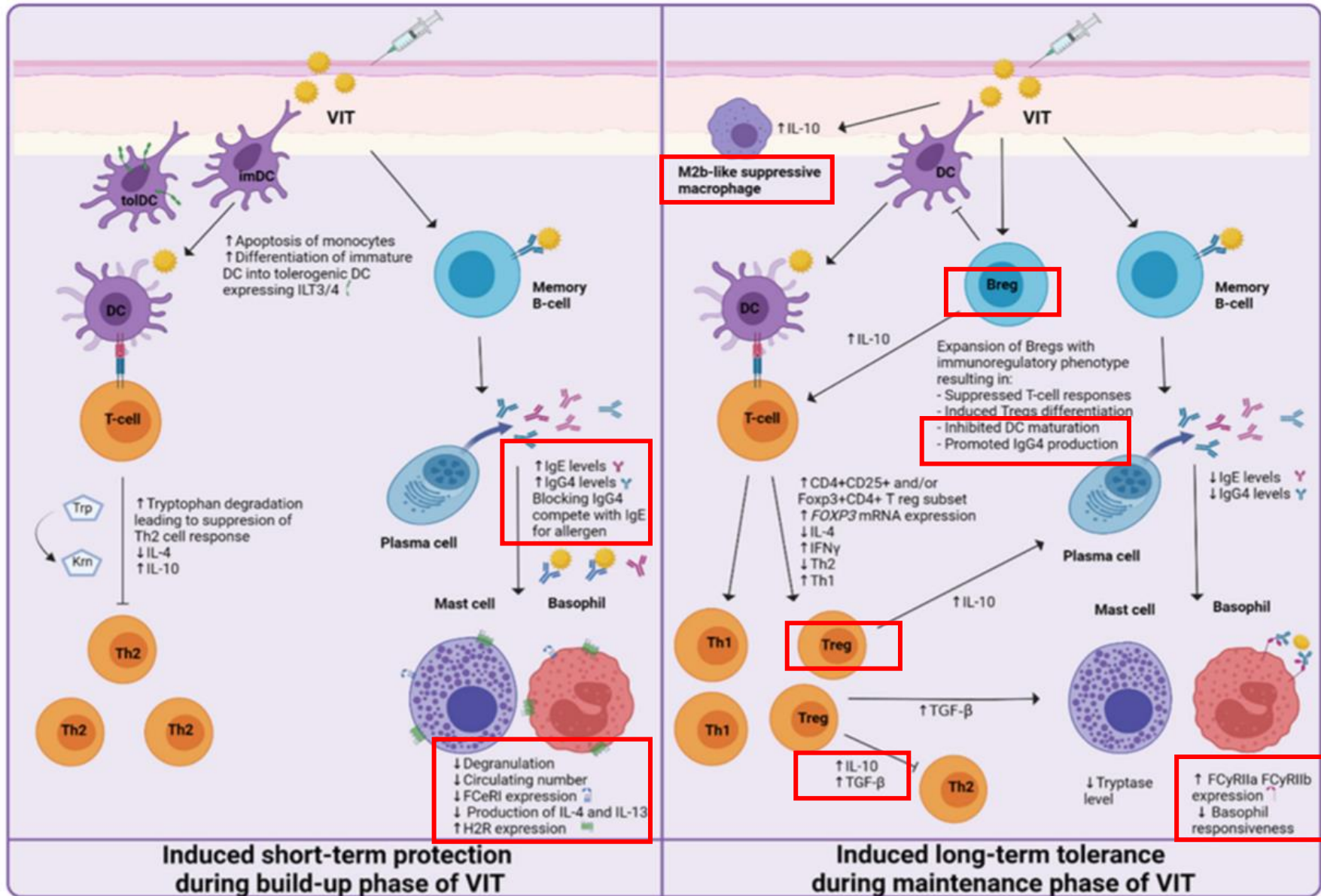
■ Durée totale :

→ 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%
- Vespides : 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**

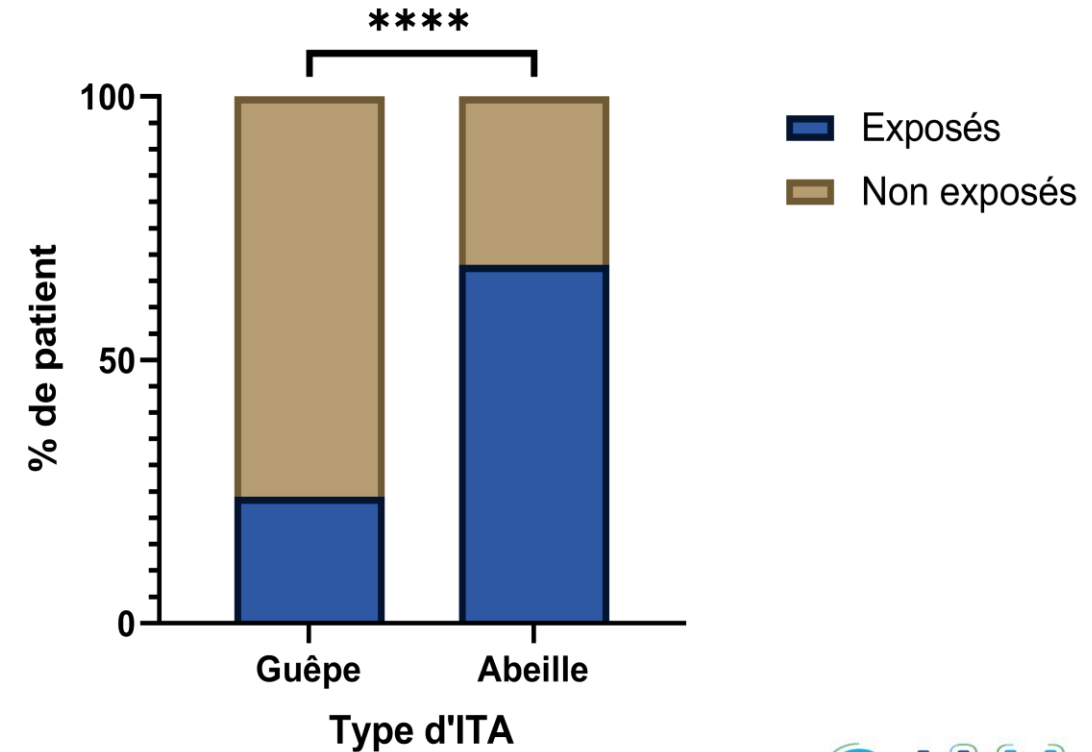
Guêpe Vespula : **178**
Abeille : **28**
Guêpe Poliste : 4
Double ITA (A+GV) : 1

Résultats : caractéristiques générales

Ratio Homme/Femme **3/1**
Age moyen au début de l'ITA **49,36 (± 14,6)**
Min/max 5/82

Mastocytose identifiée :	1	
Comorbidité cardiorespiratoire connue	41	19%
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)

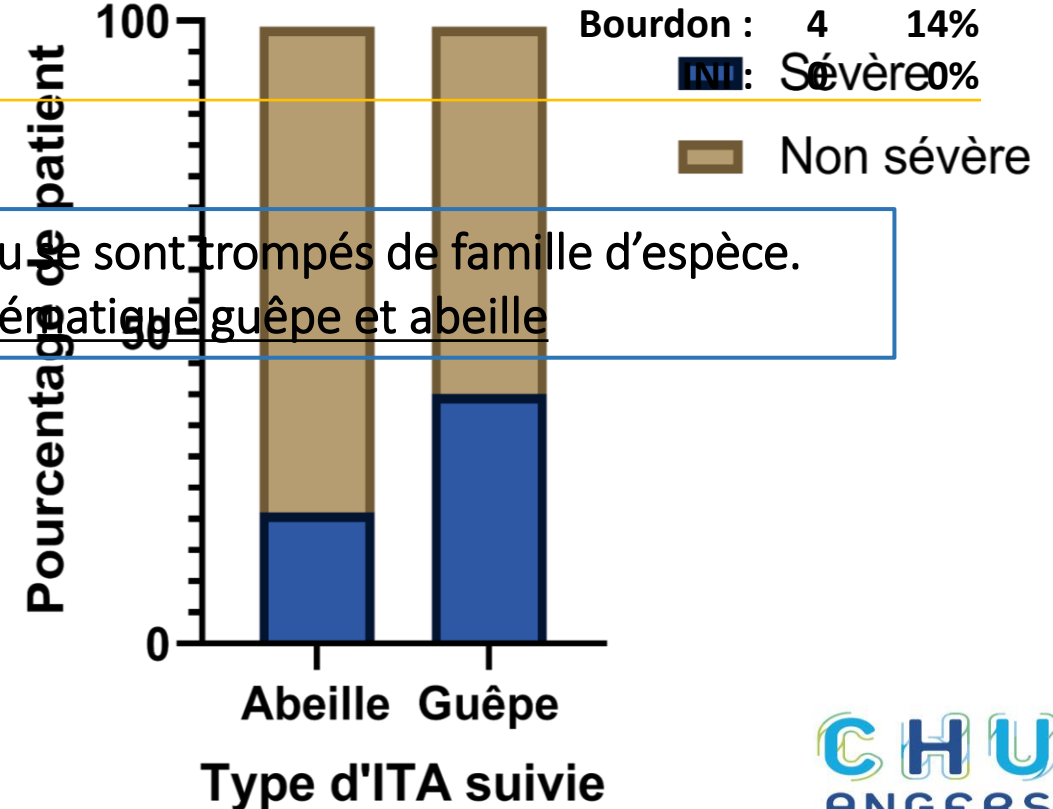
Sévérité de la réaction initiale :

Guêpe	44	42%
Abeille	5	3%
Frelon Eur	46	26%
Frelon As	2	1%
INI	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 de la réaction initiale en %

Insecte identifié par le patient :	Guêpe	3	11%
	Abeille	21	75%
	Bourdon	4	14%
	INI	Sévère	0%



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%)	*
Arrêt unilatéral de l'ITA par le patient (phase de maintien)	1 (1) - 1 (1)	1	9/211 (4,2%)	-

- **Bonne tolérance à l'induction précoce de l'ITA (1,84% de RS)**
- Plus d'arrêt réactionnel systémique indésirable chez des patients allergiques à la guêpe que chez les personnes non allergiques ($p < 0,05$).
- Aucun arrêt de l'ITA lié à un effet
- Moins fréquentes que décrit par Stock et al : 8%.

Résultats : Évolution-Guêpe Vesputa

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		Initial	Final	p-value
	Moyenne	2,1 (± 0,87)	1,8 (± 0,81)	****
	Début ITA		Fin ITA	p-value
		5,7 (± 3,2)	4,813	****
	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)	****
Médianes des TAB Vespula	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)	**
CDSSENS vespula (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
Moyenne :	2,26 (± 0,86)	1,89 (± 1,0)	ns
	Début ITA	Fin ITA	p-value
Tryptasémie moyenne (µg/l) :	4,96 (± 2,85)	5,08 (±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	p-value
0,5	60,8 (EI : 46,3)	31,6 (EI : 55,8)	ns
0,1	62,8 (EI : 50,7)	13,4 (EI : 23,6)	***
0,02	15,4 (EI : 35,8)	2,5 (EI : 5,6)	ns
Anergiques	6/24	6/28	
CDSSENS Abeille (moyenne) :	Début ITA	Fin ITA	p-value
	961,7 (EI : 2036)	98,4 (EI : 247)	**

Résultats : Efficacité

	Abeille (N= 28)	Guêpe Vespa (N=178)	Cumulée (N=206)	
Phase de maintien : données disponibles	Abeille (N= 9)	Guêpe Vespa (N=60)	Cumulée (N=69)	
Nouvelle piqûre d'hyménoptère (phase de maintien)	18 (64%)	80 (45%)	98 (48%)	
Nouvelle piqûre d'hyménoptère après la fin 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	1 (20%)	3 (25%)	4 (23,5%)	ns
Sévérité (Müller)	NA	I (1), II (1), IV (1)	-	
Adrénaline	NA	II (1) ; III (1) ; IV (1)	3	
Sévérité (Müller)	IV	(1)	-	

- Efficacité = 97% durant la désensibilisation (GV) (p<0,05)
- Efficacité = 76,5% après l'arrêt de la désensibilisation
Comparable aux taux de succès : 91 à 96%

→ 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 récurrence 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.

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 ++.

Je vous remercie pour
votre attention !