

# ALLERGIE AU VENIN D'HYMÉNOPTÈRE ET TESTS DE LABORATOIRES :

## de nouvelles approches pour la prise en charge des patients à haut risque de réaction sévère

R. GADISSEUR (1), D. CATALDO (2), L. COLLARD (3), J-P. CHAPPELLE (4), E. CAVALIER (5)

**RÉSUMÉ :** Les conséquences immédiates de l'allergie au venin de guêpe peuvent être très sévères en cas de piqûre. Cependant, il n'est pas évident de prédire quels types de réactions un patient est susceptible de présenter lors d'un second contact avec l'allergène. Depuis quelques années, une panoplie de tests de laboratoire a été mise au point afin de fournir aux médecins une aide utile à la prise en charge du patient. Ces tests permettent, d'une part, d'identifier les patients pour lesquels il est souhaitable d'instaurer une immunothérapie et, d'autre part, de déterminer si les patients peuvent stopper sans danger leur traitement après 3 ans d'immunothérapie. A l'inverse, les tests permettent de sélectionner les patients qui doivent poursuivre leur traitement au-delà de ces 3 années. La littérature abonde en matière d'études concernant ces nouveaux tests : les CAST, BAT, Western Blot, taux de tryptase, d'IgEs et d'IgG4s sont les nouveaux outils disponibles dès maintenant. A notre tour, une étude nous a permis de nous familiariser avec ces tests et de conclure à la nécessité de «sensibiliser» les cliniciens à l'utilité de ces tests.

**MOTS-CLÉS :** *Hyménoptère - Immunothérapie - Tryptase - Anaphylaxie - IgG4s*

### INTRODUCTION

Les réactions allergiques au venin d'Hyménoptère peuvent avoir des conséquences très sévères aussi bien au niveau physique qu'au niveau psychologique. Alors que tous les insectes piqueurs peuvent causer un gonflement localisé à l'endroit de la piqûre, ils ne causent que rarement des réactions s'apparentant à l'anaphylaxie. L'injection de venin consécutive à une piqûre d'hyménoptère peut conduire à des réactions de type local normales ou larges, systémiques toxiques ou systémiques allergiques. Chez un individu allergique, elle peut conduire à l'apparition de réactions d'hypersensibilité généralisée. La réaction systémique peut être limitée au niveau des téguments (démangeaisons) ou entraîner un œdème de Quincke, des troubles gastro-intestinaux, respiratoires (dyspnée, cyanose), cardiaques (hypotension) et neurologiques (malaise, confusion, coma). Ainsi, la réaction systémique peut conduire à un choc anaphylactique dont les conséquences peuvent être dramatiques lorsque

### TITLE

**SUMMARY :** The consequences of Hymenoptera venom anaphylaxis are very severe but it is not obvious to predict which reactions will occur in one single patient when he is stung for the second time. For a couple of years, many new laboratory tests have been experimented and many studies published. CAST, BAT, WB, tryptase, sIgE and sIgG4 are the new valuable additional diagnostic tools that can help the decision to perform an immunotherapy or to discontinue this therapy after 3 years. The aim of our study was to determine which could be the profile of a desensitized patient and to screen for good candidates for venom immunotherapy.

**KEYWORDS :** *Hymenoptera - Immunotherapy - Tryptase - Anaphylaxis - SIgG4*

la prise en charge du patient se fait trop tardivement. Les facteurs de risques influençant la survenue d'une réaction anaphylactique incluent le type d'insecte, le nombre de piqûres, l'intervalle de temps entre les différentes piqûres, la sévérité de la réaction précédente, le taux élevé de tryptases, l'âge, les maladies cardiovasculaires, la prise médicamenteuse et la mastocytose. Les réactions systémiques sont classées en quatre stades de gravité décrits par H.L. Mueller (1). En général, 60-90% des décès surviennent dans la première heure. Ils concernent surtout les personnes âgées de plus de 40 ans et, dans une moindre mesure celles âgées de 20 à 40 ans.

### PRÉVALENCE

Dans notre pays et dans la majeure partie de l'Europe centrale, les piqûres de guêpes et d'abeilles sont les piqûres d'insectes les plus courantes. La prévalence de décès par allergie au venin de guêpe ou d'abeille peut être estimée à 0,1 à 0,5 cas par million d'habitants et par an, soit environ 1 à 5 cas par an en Belgique (2). Les réactions anaphylactiques sérieuses ou réactions graves mais non mortelles sont évidemment beaucoup plus fréquentes. Nous estimons qu'en Belgique, quelques milliers de personnes sont actuellement en cours de désensibilisation au venin de guêpe ou d'abeille (ou l'ont été dans le passé), soit environ 1 à 5 personnes sur 10 000 (proportion en Belgique: environ 80% guêpe et 20% abeille). Environ 1 à 4% de la population va présenter une réaction anaphylactique aux venins d'hyménoptères. Cette prévalence est beaucoup plus élevée chez les apiculteurs. On retrouve des tests cutanés positifs ou des IgE

(1) Assistante, (4) Professeur, (5) Chef de Laboratoire, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège.

(2) Professeur de Clinique, Pneumologie et allergologie, CHU de Liège.

(3) Etudiante en Sciences Biomédicales, Université de Liège.

spécifiques dans plus de 20% de cette population (3, 4) mais ces sujets ne feront pas tous de réactions allergiques. Il n'y a pas de prévalence plus élevée à l'allergie au venin d'hyménoptère chez les patients ayant des prédispositions génétiques aux allergies. Cependant, ces patients atopiques présentent des réactions plus sévères.

#### CLASSIFICATION DES HYMÉNOPTÈRES

Les Hyménoptères constituent un ordre d'insecte très diversifié qui comprend notamment le sous-ordre des Aculéates (5). Ce sous-ordre compte les familles des Apidae (abeilles), des Vespidae (guêpes), des Formicidae (fourmis) ainsi que d'autres familles d'insectes qui peuvent être à l'origine de piqûres mais sans conséquences graves.

#### DIAGNOSTIC D'UNE HYPERSENSIBILITÉ

Afin d'objectiver l'hypersensibilité, des tests diagnostiques doivent être réalisés pour chaque patient ayant une antécédente de réaction systémique successive à une piqûre d'insecte. Ces tests ne sont pas recommandés chez le patient n'ayant manifesté qu'une réaction locale large. Le diagnostic d'allergie au venin d'hyménoptère repose dans un premier temps sur une anamnèse réalisée lors d'une consultation médicale. L'anamnèse va se baser sur l'histoire de la piqûre afin d'exclure les étiologies susceptibles de mimer une anaphylaxie. Ensuite, elle va préciser la clinique (stade) et tenter d'identifier l'insecte piqueur selon les indications que le patient sait renseigner. En effet, la présence ou non d'un dard sur la peau oriente le clinicien sur l'insecte incriminé. Ainsi, l'appareil reproducteur atrophié constitue l'aiguillon. Chez la guêpe, ce dard est composé de deux lancettes peu spiculées et permet des piqûres multiples. L'abeille, elle, possède un dard très spiculé et la piqûre entraîne la mort de l'insecte par arrachement de cet appareil reproducteur. Dans un second temps, le patient se verra subir des tests cutanés au venin d'hyménoptère et une prise de sang afin de doser les IgE spécifiques au venin (IgEs). Chez les patients ayant subi une réaction sévère, il est fortement recommandé de doser le taux de tryptase. Avec ces seuls moyens à notre disposition, il n'est pas évident de savoir discriminer les patients qui sont à risque de présenter une réaction sévère de ceux qui ne le sont pas. En effet, les tests cutanés et sérologiques ne sont pas très contributifs. De nouvelles perspectives diagnostiques sont donc attendues avec intérêt dans ce domaine.

#### COMPOSITION DES VENINS

Le venin de guêpes *Vespula* contient comme allergènes une phospholipase A1 (Ves v 1, protéine allergisante principale), une hyaluronidase (Ves v 2) et l'antigène 5 (Ves v 5) (5). Ces protéines rentrent dans la composition des vaccins. La double positivité des tests diagnostiques aux guêpes et aux abeilles peut être due à une double sensibilisation vraie ou à une réaction croisée entre les épitopes des hyaluronidases des 2 venins (5). Dans le cas de l'allergie au venin d'Hyménoptères, il peut exister une réaction croisée avec les IgEs dirigés contre les épitopes carbohydrates (mieux connus sous le nom de CCD) (5). Cette réaction croisée n'a aucune signification clinique mais induit, néanmoins, des skin tests et tests *in vitro* positifs. Les tests cutanés utilisent du venin purifié dilué dont le titre permet de déterminer le degré de sensibilisation du patient. Les intradermoréactions sont les tests cutanés les plus sensibles et, à une concentration de 0,1µg/ml, leur sensibilité est estimée à 75-100%. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'après une réaction allergique, il existe une période réfractaire d'environ 6 semaines durant laquelle les tests cutanés peuvent être faussement négatifs (6). Ainsi, si ces tests se révélaient négatifs, il est recommandé de les recommencer quelques semaines plus tard. Le dosage des IgEs par RAST est moins sensible que les tests cutanés mais est un complément utile au diagnostic. Ce dosage d'IgE spécifiques se fait entre 1 mois et 1 an après la piqûre.

Mécanisme d'une réaction allergique : Lorsqu'un antigène non pathogène pénètre dans l'organisme d'un individu sain, il est reconnu par les cellules dendritiques ou les macrophages qui le présentent aux lymphocytes T CD4+CD25+ dits «T Régulateurs». Ces cellules T Reg empêcheraient l'activation périphérique des lymphocytes T helper de type 2 conventionnels (Th2) et par conséquent la réponse immunitaire<sup>5</sup>. Cette inhibition se ferait soit directement par interaction cellulaire, soit indirectement grâce à la sécrétion d'interleukine-10 et du TGF-β par les T Reg<sup>7</sup>. L'élimination des cellules T CD4+CD25+ mène au développement de mécanismes de défense aberrants. La cellule présentatrice d'antigène (CPA) rentrant en contact avec une cellule Th2 déclenche une réponse immunitaire non désirée c'est-à-dire une réaction allergique. Les cellules effectrices Th2 et les cellules inhibitrices Th1 sont présentes chez les individus sains et les individus allergiques. Leur rapport déterminerait le développement d'une réponse saine ou allergique. Ainsi, l'hypersensibilité allergique est associée à la production d'IgE par les lymphocytes

B et à une réponse à des allergènes environnants de type Th2 se déroulant en 2 temps:

- La phase de sensibilisation : Lors d'une première exposition à un allergène, le système immunitaire est activé. L'antigène est reconnu par les immunoglobulines membranaires des CPA puis, est endocyté et dégradé en fragments peptidiques qui sont alors liés aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type 2 (CMH2) et sont exportés vers la surface cellulaire. Sous l'influence d'IL-4, les cellules Th CD4+ naïves activées par la CPA se différencient en cellules Th28. Une fois générées, les cellules Th2 produisent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 et médient différentes fonctions régulatrices. Ces cytokines sont responsables de l'initiation du switch isotopique de la chaîne lourde des immunoglobulines en chaîne  $\kappa$  et de la stimulation subséquente de la différenciation des cellules B en plasmocytes sécrétant d'IgE spécifiques de l'allergène présenté<sup>9</sup>. La fraction constante de ces anticorps se lie avec une forte affinité aux récepteurs Fc $\epsilon$ RI des mastocytes tissulaires et de basophiles sanguins<sup>10</sup>. Les mastocytes et basophiles recouverts d'IgE sont alors sensibilisés. Cette phase est silencieuse (sans signes cliniques).

- La phase de réaction : Une exposition ultérieure au même allergène conduit à des liaisons croisées entre l'allergène et les IgE fixés sur les membranes des basophiles ou mastocytes sensibilisés. Ces pontages activent des tyrosine protéine kinases associées aux domaines cytoplasmiques des récepteurs Fc $\epsilon$ RI8. Il en résulte une cascade de phosphorylations qui induit la production de nombreux seconds messagers dont le calcium qui conduit d'une part à la formation de prostaglandines et de leukotriènes à partir de l'acide arachidonique et d'autre part au processus de dégranulation et à la libération d'histamine. Ces médiateurs libérés vont entraîner la réaction allergique immédiate qui peut se traduire par de l'urticaire, un œdème de Quincke voire un choc anaphylactique. La liaison des IgE à leur récepteur spécifique Fc $\epsilon$ RI augmente l'expression de chemokines et de cytokines qui induisent la survie des mastocytes et aident à l'activation des cellules T, ce qui amplifie le processus d'inflammation et facilite la présentation de l'antigène par les CPA. Les IgE peuvent aussi se lier sur les récepteurs Fc $\epsilon$ RI au niveau des cellules dendritiques et des monocytes ou au récepteur de faible affinité Fc $\epsilon$ RI présent sur les monocytes, les macrophages et les cellules B. La production d'IL-4, IL-5 et d'IL-13 par les cellules Th2 spécifiques de l'allergène contribue aussi au développement, à la survie et au recru-

tement des éosinophiles, à la différenciation des mastocytes et à l'hypersécrétion de mucus. L'activité des cellules T Reg sécrétant l'IL-10 et des cellules T Reg CD4+CD25+ est compromise chez les personnes allergiques.

Médiateurs : Outre les médiateurs primaires (histamine, protéases...) et secondaires (facteur d'activation plaquettaire, leucotriènes, prostaglandines, certaines cytokines), il existe d'autres marqueurs d'importance majeure dans la prise en charge des patients allergiques comme les tryptases. Constituées de 4 sous-unités liées de façon non covalente, il en existe 3 formes et la  $\alpha$ -tryptase est la forme active. Elle est stockée dans les granules des mastocytes, liée à l'héparine et n'est libérée qu'en cas de dégranulation extensive. Un taux élevé de tryptases est observé chez les patients ayant subi une réaction anaphylactique sévère et doit être considéré comme un facteur de risque de présenter une réaction anaphylactique grave à une piqûre<sup>11</sup>.

Instauration d'une immunothérapie spécifique : Le traitement par immunothérapie spécifique (IT) ou «désensibilisation» est actuellement le seul traitement reconnu efficace pour soigner l'allergie au venin d'hyménoptère. Il permet de rendre le patient tolérant à un allergène particulier (le but étant d'induire la tolérance des cellules T à l'allergène). Son succès est estimé à 98-100% pour la guêpe, mais à seulement 58-87% pour l'abeille. L'indication est posée par une anamnèse de réaction systémique de stade III ou IV et par la présence de tests cutanés positifs et d'IgEs (IgE spécifique *Vespula ssp* >0.10 kUA/L)<sup>3,12</sup>. Une fois initié, le traitement sera poursuivi pour une durée minimale de trois ans<sup>13</sup>. A ce jour, le traitement ne devrait être interrompu qu'après 3 années d'IT si et seulement si les tests cutanés et les IgEs sont négatifs. Si ces tests restent positifs au bout des 3 années, un ou deux ans d'IT complémentaire seront prescrits.

Immunothérapie, mécanisme d'action : Les caractéristiques d'une réaction inflammatoire allergique sont la production d'IgE et le recrutement et l'activation de cellules effectrices telles les mastocytes, basophiles et éosinophiles. Ces événements sont sous la régulation des lymphocytes Th2 qui produisent préférentiellement l'IL-4 (responsable de la libération d'IgE par les lymphocytes B) et l'IL-5 (impliquée dans la maturation des éosinophiles, leur activation et leur survie). Il a été démontré que les cellules T CD4+CD25+ peuvent prévenir le développement de l'auto-immunité indiquant que le système immunitaire normal contient une population de cellules T Reg professionnelles qui est activement impliquée dans la suppression immuni-

taire et dans l'induction de la tolérance<sup>7</sup>. Des études indiquent que les T CD4+CD25+ sont déficientes chez les sujets allergiques<sup>7</sup>. Leur nombre augmenterait chez les patients sensibilisés. Les T Reg sont les principales productrices de TGF $\beta$  et d'IL-10 et seraient responsables du succès des IT<sup>12</sup>. Chez un patient désensibilisé, le switch de la réponse Th2 en une réponse de type Th1 peut être attribué à la diminution de la prolifération et de l'activation des T CD4+ spécifiques en réponse à une augmentation progressive de la cytokine immunosuppressive IL-10. L'hyperproduction d'INF $\gamma$ , la diminution d'IL-4 et d'IL-3 illustrent la déviation de la réponse immunitaire vers le profil Th1<sup>13</sup>. Après l'IT, la réponse des basophiles aux stimuli IgE dépendants ou non IgE dépendants diminue. En effet, il a été prouvé que la quantité de médiateurs d'anaphylaxie relarguée est plus faible après le traitement. Chez des individus allergiques au venin d'hyménoptère, on observe une diminution du contenu en histamine des basophiles avec une diminution du relargage d'histamine lors de la prochaine stimulation. Ceci peut s'expliquer par l'effet suppressif direct de l'IL-10 sur les cellules effectrices. Cependant, la déplétion en médiateurs produits par les basophiles et les mastocytes réfractaires n'est pas le mécanisme principal de la désensibilisation. L'IL-10 serait également responsable du switch isotypique d'IgE en IgG spécifiques de l'allergène et donc de la diminution du rapport IgE/IgG<sup>413</sup>. Le niveau élevé d'IgG4 a été associé au succès de l'IT<sup>14</sup>.

Nouvelles approches diagnostiques *in vitro* : À ce jour, la seule preuve de guérison est la réaction que le patient présentera à une nouvelle piqûre. L'unique test *in vitro* utilisé pour tenter de connaître le statut de tolérance vis-à-vis d'un allergène déterminé est le dosage des IgEs. Un patient ayant un taux d'IgEs fortement diminué (idéalement <0.35kUA/L) par rapport à son taux de départ a des chances d'être désensibilisé. Ce test, à lui-seul, n'apporte qu'une probabilité de guérison. Cependant, les effets que pourrait engendrer une nouvelle piqûre sont potentiellement trop graves pour se contenter de suppositions. Afin de remédier à cela, des techniques de diagnostic *in vitro* de l'allergie basées sur la réaction des basophiles en présence de l'allergène ont été suggérées, étudiées et approuvées. Elles permettent, notamment, de mimer *in vitro* ce qu'il se passe dans l'organisme lorsque les basophiles rencontrent l'allergène et ce, sans les risques liés à la provocation *in vivo*:

- Le CD203c BAT (Basophile Activation Test) est réalisé par stimulation des basophiles

avec un allergène provoquant la libération de médiateurs et l'augmentation de l'expression de différents marqueurs qui peuvent être efficacement détectés par cytométrie de flux en utilisant un anticorps monoclonal spécifique. Un nouveau marqueur découvert récemment<sup>15</sup>, le CD203c a été proposé comme outil de choix pour la détection des basophiles activés ou non activés. En effet, cet antigène est exprimé par les basophiles, les mastocytes et leurs progéniteurs et est rapidement surexprimé après activation des basophiles sensibilisés par l'allergène (16, 17).

- La technique du CAST (Cellular Allergen Stimulation Test) est une méthode de provocation *in vitro* qui consiste en l'isolement des leucocytes puis en leur l'activation par l'IL-3 et des allergènes simultanément. Les basophiles produisent alors des médiateurs de l'allergie qui, fraîchement synthétisés, sont ensuite mesurés par ELISA.

D'autres dosages et techniques de biologie moléculaire trouvent également leur place dans le domaine de l'allergologie:

- Le dosage des IgG4s au venin qui permet de suivre l'évolution de la désensibilisation du patient (9). Une augmentation du taux d'IgG4s durant l'IT est signe de bonne réponse du patient à son traitement. Après l'IT, les taux d'IgG4s diminuent rapidement.

- Le dosage des tryptases dont le taux est un indicateur de risque anaphylactique (11, 18).

- Le Western blot, technique très sensible pour le diagnostic de l'allergie au venin de guêpe. Elle permet de révéler la liste des anticorps spécifiques des différentes protéines de venin tels les IgEs et les IgG4s. Pour le venin de guêpe, les différentes protéines à repérer sont la phospholipase A1, l'antigène 5 et la hyaluronidase.

Expérience expérimentale au CHU de Liège : Une étude a été mise sur pied afin d'implémenter ces différentes techniques et de confronter des résultats obtenus localement à ceux des autres études publiées. Pour ce faire, nous avons sélectionné 26 patients sur base d'un taux d'IgEs >0,35kUA/L (seuil de positivité). Après acceptation du projet par le Comité d'Ethique, ces patients ont été contactés. Ils ont tous accepté de subir de nouvelles ponctions veineuses après signature d'un formulaire de consentement éclairé. Onze d'entre eux étaient en cours d'IT, 5 patients avaient terminé leur IT et l'instauration d'une IT n'avait jamais été proposée aux 10 patients restants. Parmi ces 10 patients, 6 d'entre eux ont présenté une réaction locale après la

piqûre de l'insecte quant au 4 autres, ils ont présenté une réaction systémique.

Pour les échantillons sanguins obtenus, nous avons testé les techniques du CAST (CAST®-2000 ELISA, Bühlmann) et du CD203c BAT (Allergenicity Kit®, Beckman Coulter), mis en parallèle le taux d'IgEs (ImmunoCAP 250, Phadia) et d'IgG4s (ImmunoCAP 100, Phadia), comparé les IgG4s et les IgEs dirigés contre les différentes protéines du venin par la technique du Western blot (AlaBLOT®) et corrélé le taux de tryptase (immunoCAP 100, Phadia) et la positivité du CAST. Notre cut-off pour la positivité du taux de tryptase est de 11.4µg/L. Nous avons recherché une relation entre la diminution du taux d'IgEs et l'élévation du taux d'IgG4 chez l'individu désensibilisé ou la relation entre la négativité des CAST et CD203c BAT.

Nos résultats ont démontré que, pour les 8 patients non désensibilisés pour lesquels nous avons en notre possession les valeurs d'IgEs ainsi que du sérum congelé dans notre sérothèque provenant d'une analyse de sang antérieure, le taux d'IgEs diminue au cours du temps pour 6 patients. Les dosages réalisés chez les 2 autres patients pour lesquels les dosages d'IgEs augmentent ont démontré que le CAST et les tryptases étaient positifs, ce qui pourrait signifier qu'il y a un risque élevé de réaction anaphylactique pour ces patients s'ils venaient à se faire piquer à nouveau, d'où la nécessité d'instaurer une IT. Chez ces 2 mêmes patients, le profil des anticorps dirigés contre les protéines du venin révélé par le Western blot n'a pas montré de différence significative. Pour les 6 patients ayant présenté une réaction localisée à la suite d'une piqûre, le CAST et les tryptases se révéleront négatifs. Cinq de ces 6 patients ont une positivité des IgEs et des bandes IgEs au Western blot. Le BAT fut réalisé chez l'un de ces 6 patients et se révéla positif. Les 4 patients ayant présenté une réaction systémique avaient un taux d'IgEs supérieur à la normale. Trois d'entre eux avaient un CAST positif et le BAT était positif chez les 2 patients que nous avons testés. Deux de ces 4 patients avaient des tryptases positives ce qui implique un risque élevé de réaction anaphylactique pour ces patients s'ils venaient à se faire piquer à nouveau, d'où la nécessité d'instaurer une IT. En ce qui concerne les 11 patients en cours d'IT, nous avons en notre possession pour 5 d'entre eux des résultats issus d'analyses de sang antérieures. Nous avons pu mettre en évidence que 4 des 5 patients ont des taux d'IgEs diminués et une augmentation du taux d'IgG4s. Après plusieurs mois de traitement, les 11 patients avaient un taux de tryptase négatif et 8 patients avaient des taux

d'IgEs plus bas. Un Western blot réalisé chez ces 8 patients a montré que toutes les protéines reconnues par les IgEs l'étaient également par les IgG4s. Par contre, on a noté une discordance au Western blot entre les protéines reconnues par les IgEs et les IgG4s chez les 3 patients pour lesquels le taux d'IgEs n'a pas diminué au cours du traitement. Pour ce qui est des 5 patients ayant terminé leur IT, nous possédions pour 2 d'entre eux un ancien prélèvement datant de la fin de l'IT qui nous a permis de comparer leur profil au fil du temps (Tableau V). Nous remarquons que leurs IgEs et IgG4s ont chuté. Les 5 patients montrent une diminution du taux d'IgEs, des taux de tryptases négatifs et un CAST négatif. Le seul BAT testé sur l'un d'entre eux a été rendu négatif. Quatre patients sur les 5 ont été piqués à nouveau par la suite et aucun d'entre eux n'a présenté de manifestations indésirables. Nous pouvons considérer qu'une évolution de leur profil dans ce sens pourrait correspondre à une guérison de leur hypersensibilité.

En conclusion, nos résultats rejoignent ceux des diverses publications. Le dosage d'IgEs n'a ni une très bonne sensibilité ni une très bonne spécificité et ne prédit pas comment réagira le patient après une nouvelle piqûre d'insecte. Le dosage d'IgG4s est un bon paramètre de suivi de l'IT: on note une augmentation du taux d'IgG4s peu après l'instauration de l'IT. Cette augmentation d'IgG4s se maintient durant les 3 à 5 années de traitement. Une évolution du taux des IgG4s dans ce sens serait un signe d'efficacité de l'IT. Par la suite, le taux d'IgG4s diminue lorsque le traitement est arrêté. Le dosage des tryptases a une bonne spécificité. Un taux basal élevé (entre 10-20 µg/L) est corrélé à une probabilité de réaction anaphylactique si le patient venait à être piqué par un insecte à nouveau. De même, il est corrélé à un risque plus grand de réaction sévère à l'injection de venin lors de l'IT, d'où l'intérêt de le connaître avant l'instauration du traitement. Le dosage des tryptases trouve donc un intérêt en routine. Le Western blot apporte une aide pour le suivi de l'IT. Cette technique permet de suivre l'évolution des anticorps IgEs ou IgG4s dirigés contre les protéines de venin (phospholipase A1, antigène 5 et hyaluronidase). Un Western blot montrant une concordance parfaite entre les protéines reconnues par les IgEs et par les IgG4s est un indicateur probable de protection du patient. De plus, le Western blot nous apporte des informations quant aux différents IgEs et indique contre quelle(s) protéine(s) de venin le patient est sensibilisé, ce qui pourrait être intéressant pour les futurs vaccins recombinants. Le CAST est bien corrélé avec l'ana-

phylaxie et trouve un intérêt dans le diagnostic de l'hypersensibilité au venin de guêpe. Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser suffisamment de BAT pour pouvoir apprécier la spécificité et la sensibilité de cette technique. Néanmoins, dans la littérature, il est clairement exposé que BAT trouve un intérêt dans la confirmation de diagnostics difficiles (19).

Ainsi, les conséquences de l'allergie au venin de guêpe peuvent être très sévères mais il est difficile de prédire le type de réaction qu'un patient présentera lors d'un second contact avec l'allergène avec un simple dosage d'IgEs. Des tests *in vitro* ont été mis au point afin de fournir aux médecins une aide utile à la prise en charge du patient. Ces tests sont des outils permettant d'identifier les patients pour lesquels une IT est recommandée et de sélectionner les patients qui doivent impérativement poursuivre l'IT après 3 ans d'IT. Malheureusement, nous n'avons pas encore assez de recul pour pouvoir assurer que les différents tests effectués en fin d'IT peuvent confirmer que les patients sont guéris de leur hypersensibilité. La prudence reste de mise en ce qui concerne le terme «guérison». Néanmoins, les «CAST, BAT, Western Blot, tryptase, IgEs et IgG4s» sont de nouveaux outils disponibles et il est nécessaire de «sensibiliser» les cliniciens à les utiliser dès maintenant.

## BIBLIOGRAPHIE

- Mueller HL, Hill LW.— Allergic reactions to bee and wasp stings. *N Engl J Med*, 1953, **29**, 726-731.
- Van der Brempt X.— Urgences en allergologie. *Revue Médecine Générale*, 2008, **250**, 70-74.
- Golden DBK.— Insect sting allergy and venom immunotherapy : A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, VOL ?, PAGES ?.
- Faculté de Médecine de Louvain.— Université UCL, Belgique - <http://www.md.ucl.ac.be/loumed/V124,%202005/50-60.pdf> - Consultation du 8 juillet 2008
- Bilo BM, Rueff F, Mosbech H. et al.— Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2005, **60**, 1339-1349.
- Revue Médicale Suisse.— <http://www.revmed.ch/print.php3?sid=21960> - Consultation du 9 juillet 2008.
- Mamessier E, Magnan A.— Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma. *Eur J Dermatol*, 2006, **16**, 103-113.
- Larché M.— Immunoregulation by targeting T cells in the treatment of allergy and asthma. *Current Opinion in Immunol*, 2006, **18**, 745-750.
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al.— Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **116**, 608-613.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al.— Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *J Exper Med*, 2004, **199**, 1567-1575.
- Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, et al.— 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*, 2003, **33**, 1216-1220.
- Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, et al.— Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy : guidelines for clinical practice. *Allergy*, 2005, **60**, 1459-1470.
- Durham SR.— Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. *Clin Med*, 2006, **6**, 348-351.
- Stern A, Riedler J, Nowak D, et al.— Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, Vol ?, Pages ?.
- Bühring HJ, Streble A, Valent P, et al.— The Basophil-Specific Ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a Marker for Cell Activation and Allergy Diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, **133**, 317-329.
- Ocmant A, Peignois Y, Mulier S, et al.— Flow cytometry for basophil activation markers : The measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J Immunol Methods*, 320, Vol ?, 40-48.
- Boumiza R, Monneret G, Forissier MF, et al.— Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clin Exp Allergy*, 2003, **33**, 259-265.
- Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, et al.— Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, **17**, 65-69.
- Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH., et al.— Hymenoptera Venom Allergy : Taking the Sting Out of Difficult Cases. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, **17**, 357-360.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. ...., Service de ....., CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.