

Suivi immunologique des désensibilisations aux venins d'hyménoptères

Intérêt du test de Maunsell

G. KANNY *, A. CROIZIER *, J.P. RAGAZZINI *, D.A. MONERET-VAUTRIN *

RÉSUMÉ

Chez 39 sujets ayant bénéficié d'une désensibilisation (DS) aux venins d'hyménoptères, les auteurs évaluent les effets de la DS à 3 mois, 9 mois puis annuellement après le rush. Les critères d'évaluation sont les tests cutanés (intradermoréactions au venin d'hyménoptère de 10^{-4} à 10^{-1}), le test de Maunsell, comparant la réactivité cutanée au venin à celle du mélange à parties égales du venin et du sérum du patient, prélevé avant et pendant la DS, le dosage des IgE et IgG4 spécifiques. La DS induit une diminution progressive de la réactivité cutanée et du taux des IgE spécifiques, l'augmentation des IgG4 spécifiques avec tendance secondaire à leur baisse au bout de trois ans. Le test de Maunsell confirme le pouvoir bloquant du sérum et paraît plus sensible que le dosage des IgG4 pour apprécier le pouvoir bloquant du sérum. La durée moyenne de désensibilisation, les critères à prendre en compte pour la fixer et l'intérêt du test de Maunsell sont discutés.

SUMMARY

Immunological follow-up of a desensitization to hymenoptera venom: the interest of Maunsell's test. – The authors have assessed the results of desensitization to hymenoptera venom on 39 patients, at 3 months, 9 months and then annually after the rush. Evaluation criteria are skin tests (intradermal tests to hymenoptera venom from 10^{-4} to 10^{-1}), Maunsell's tests, which compares the skin reactivity to venom to that of an equal mixture of venom and patient's serum, taken before and during desensitization, and dosage of specific IgE and IgG4. Desensitization causes a progressive reduction in the cutaneous reactivity and of the amount of specific IgE, as well as an increase in specific IgG4, with a secondary tendency to diminution after 3 years. Maunsell's test confirms the serum blocking power, and appears to be more reliable than the dosage of IgG4 to determine such blocking power. The average duration of desensitization, the various criteria to be considered for its determination, and the interest of Maunsell's test are discussed.

Les réactions violentes après piqûres d'hyménoptères sous forme d'urticaire généralisée, d'œdème du larynx ou de choc anaphylactique sont fréquentes. Elles causent la mort de plus de vingt personnes par an en France.

Les études épidémiologiques réalisées aux USA montrent que l'incidence des réactions anaphylactiques chez l'enfant et l'adolescent varie entre 0,35 et 0,8 p. cent [1, 5, 29, 30]. Chez l'adulte, elle est comprise entre 3 et 5 p. cent [14, 17].

La désensibilisation assure une protection efficace dans 75 à 98 p. cent des cas selon les auteurs [2, 11]. Elle est légitimement engagée en cas de risque vital.

Par contre, l'accord n'est fait ni sur les critères stricts d'efficacité ni, en conséquence, sur la durée d'une telle désensibilisation.

Cette étude analyse le suivi immunologique de 39 sujets soumis à une désensibilisation au venin

* Service de Médecine « D », Immunologie Clinique et Allergologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDŒUVRE CEDEX.

Tirés à part : Pr D.A. Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus.

Reçu le 29 juin 1992. Représenté le 16 juillet 1993. Accepté le 6 septembre 1993.

d'hyménoptères (DS) ayant comporté le dosage des anticorps spécifiques IgE, IgG4, le suivi de la réactivité cutanée et présente les résultats d'un test permettant la mise en évidence du pouvoir bloquant du sérum : le test décrit par K. Maunsell, ou « Patient's self test » [21].

MÉTHODES

Choix des sujets

La population est constituée de sujets ayant présenté, à la suite d'une piqûre d'hyménoptère (qu'il s'agisse de guêpes, d'abeilles ou de frelons) soit un choc anaphylactique, soit une réaction systémique sérieuse d'angio-œdème et urticaire généralisée et dont l'allergie aux venins d'hyménoptère a été confirmée par la présence d'IgE spécifiques et la positivité des tests cutanés : intradermoréaction (IDR) de 10^{-4} à 10^{-1} µg/ml.

Les patients sont en cours de DS ou ont bénéficié d'une DS spécifique.

Cette population est constituée de 39 sujets, dont 22 hommes et 17 femmes, entre 10 et 68 ans.

L'existence ou non d'un terrain atopique (deux cas seulement) n'a pas été retenu comme critère d'exclusion.

Trois groupes ont été individualisés selon la durée de la DS :

- groupe 1 : 20 sujets (12 hommes, 8 femmes) en DS depuis un an ;
- groupe 2 : 16 sujets (8 hommes, 8 femmes) en DS depuis plus d'un an ;
- groupe 3 : 3 sujets (2 hommes, 1 femme) dont la DS est terminée.

Méthode d'étude

Technique de désensibilisation

La DS est débutée par la méthode du rush ou du semi-rush (un jour pour le rush, un jour et demi à deux jours et demi pour le semi-rush), sous couvert d'un traitement anti-histaminique, en milieu hospitalier. L'administration du venin d'hyménoptère (VH) purifié (Albay) est réalisée par voie sous-cutanée à la face externe des bras, 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.

Cette dose d'entretien est répétée cinq jours, puis vingt jours, après le rush ou semi-rush. Par la

suite, 100 µg de VH sont administrés toutes les trois semaines jusqu'au premier contrôle, à trois mois. Les injections sont ensuite mensuelles.

Le deuxième contrôle a lieu neuf mois après le début de la DS. Les injections sont alors espacées toutes les six semaines et la dose d'entretien est augmentée à 150 µg.

Les sujets sont ensuite revus annuellement.

La dose d'entretien annuelle est de 1 350 µg de venin.

Suivi des désensibilisations

Les IgE et des IgG4 sériques spécifiques sont dosées à chaque contrôle. Le taux d'IgE spécifiques sériques est mesuré par méthode radio-immunologique. Il est exprimé en PRU/ml (RAST Phadebas) ou en KUI/l (Cap RAST Phadebas) en raison du changement de technique de dosage au cours du temps. Les seuils de positivité sont respectivement de 0,35 PRU/ml et de 0,35 KUI/l. Le taux d'anticorps bloquants (IgG4 spécifiques) est exprimé en % de la référence (Pharmacia).

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 (0,05 ml de solution d'allergène) en utilisant une échelle de concentrations d'extraits de VH purifiés, en commençant par la concentration de 10^{-4} µg/ml. La lecture se fait quinze minutes plus tard. Les injections sont poursuivies à concentration croissante jusqu'à 10^{-1} µg/ml si nécessaire. La concentration de 1 µg/ml de venin n'est pas retenue, puisqu'elle entraîne des réactions positives non spécifiques chez 30 % des sujets sains [7, 15, 35].

Un test de Maunsell (Patient's self test) est réalisé à chaque contrôle. Il a pour but de mettre en évidence des anticorps bloquants au niveau du sérum du patient, soit avant désensibilisation (anticorps naturels), soit créés par la DS. Cinq ml de sang sont prélevés avant la DS, trois mois après le début, à neuf mois, puis lors des contrôles annuels. Le sérum, obtenu par centrifugation, est utilisé immédiatement ou congelé à - 20° C. 14 à 24 heures avant la réalisation du test, l'extrait de venin et le sérum (S) sont incubés à parties égales à température ambiante.

Les IDR avec le mélange venin/sérum sont débutées à la concentration de VH à laquelle le patient réagit avant la DS. Des mélanges sont toutefois préparés à des concentrations non faites pour le diagnostic (1 µg/ml et 10 µg/ml).

On pratique les IDR avec le venin isolé et avec le mélange. Celles-ci sont poursuivies de 10 minutes en 10 minutes, jusqu'à la concentration

entraînant une réaction locale (jusqu'à 10 µg/ml du venin si nécessaire). Elles sont réalisées en deux colonnes au niveau du dos. On dispose ainsi d'une large plage où le revêtement cutané possède les mêmes qualités (fig. 1).

L'analyse statistique des taux d'anticorps repose sur un test de comparaison des moyennes, non paramétrique.

RÉSULTATS

Évolution des IgE spécifiques sériques

Pour le *premier groupe* (DS depuis un an), elle est reportée sur deux graphiques selon que le taux d'IgE spécifiques est exprimé en PRU/ml ou en KUI/l, car il n'y a pas de correspondance entre les unités [18]. Cela explique le fait que certains patients, initialement représentés sur le premier graphique apparaissent au bout de trois et/ou neuf mois de DS sur le second (fig. 2 et 3).

Les taux d'IgE spécifiques ne subissent pas de modifications significatives.

Dans le *deuxième groupe* (sujets désensibilisés pendant plus d'un an), le taux des IgE spécifiques sériques diminue avec le temps à partir d'un an de DS (fig. 4).

L'analyse statistique ne trouve pas de différence significative entre les résultats avant rush et à un an de DS, entre deux ans et trois ans de DS, entre trois et quatre ans de DS, entre quatre et cinq ans de DS. Par contre, il existe une différence significative entre un an et deux de DS ($p < 0,05$). Il n'existe pas de différence significative entre le taux d'IgE avant le rush et après deux ans de DS, mais la différence est significative après trois ans de DS ($p < 0,001$), quatre ans de DS ($p = 0,001$) et plus de quatre ans ($p < 0,01$).

Le *troisième groupe* comporte trois patients qui ont pu être revus après l'arrêt de la DS (tableau I).

Les IgE spécifiques présentes avant le rush disparaissent en un à cinq ans. Après arrêt de la DS, des IgE spécifiques réapparaissent chez deux sujets sur trois.

Évolution des IgG4 spécifiques

Dans le *groupe 1* (fig. 5) : avant rush, les taux d'IgG4 spécifiques sont compris entre 2 et 59 p. cent de la référence ($15 \pm 16,3$).

A trois mois, il est compris entre 2 et 160 p. cent de la référence ($56,2 \pm 50,25$).

A neuf mois, il est compris entre 7 et 118 p. cent de la référence ($55,63 \pm 35,4$).

On observe une augmentation importante du taux d'IgG4 spécifiques en début de DS.

Dans le *groupe 2* de sujets suivis depuis plusieurs années, le taux d'IgG4 spécifiques augmente très rapidement en début de DS, reste stable pendant environ trois ans puis amorce un discret déclin alors que la dose d'entretien annuelle reste constante à 1 350 µg/an (fig. 6).

Dans le *groupe 3* : après arrêt de la DS, les trois sujets voient leur taux d'IgG4 spécifiques chuter de façon importante dès la première année et devenir négatif dans un cas après deux ans.

Évolution de la réactivité cutanée

Dans le *groupe 1* : avant rush, 81,8 p. cent des sujets ont une réactivité cutanée comprise entre 10^{-4} µg/ml et 10^{-2} µg/ml. Ce taux passe à 28,5 p. cent au bout de trois mois, 18,2 p. cent au bout de neuf mois. Inversement, une réactivité cutanée considérée comme limite (1 µg/ml) ou banale (à 10 µg/ml) n'est observée au moment du diagnostic que chez 4,5 p. cent des sujets. Elle passe à 14 p. cent au bout de trois et six mois (fig. 7).

Dans les *groupes 2 et 3* : l'importante diminution de la réactivité cutanée, observée au bout d'un an, est encore plus nette au bout de trois ans et se maintient à cinq ans (fig. 8).

Évolution du pouvoir bloquant du sérum

Ce pouvoir est évalué par comparaison entre le seuil de réactivité cutanée au venin seul et le seuil de réactivité au mélange venin/sérum. Il est exprimé en gain de dilution.

Groupe 1 (fig. 9)

Avant rush, il n'y a pas de gain de dilution chez 71,4 p. cent des sujets. Il existe un gain d'une dilution chez 9,52 p. cent des sujets, un gain de deux dilutions dans 14,29 p. cent des cas et de trois dilutions dans 4,76 p. cent des cas.

Après trois mois de désensibilisation, il n'y a pas de gain de dilution chez 10,53 p. cent des sujets. On observe un gain d'une dilution chez 52,63 p. cent des patients, de deux dilutions dans 21,05 p. cent des cas, de trois dilutions dans 5,26 p. cent des cas, de quatre dilutions chez 10,53 p. cent des sujets.

Après neuf mois, il n'y a pas de gain chez 19,05 p. cent des sujets, on gagne une dilution dans 28,57 p. cent des cas, deux dilutions dans 42,86 p. cent des cas, quatre dilutions dans 9,52 p. cent des cas.

Dans les *groupes 2 et 3*, une évolution identique est observée (tableau II).

	venin seul	venin + sérum d'avant DS	venin + sérum après 3 mois de DS
10^{-3} $\mu\text{g/ml}$	négatif	négatif	négatif
10^{-2} $\mu\text{g/ml}$		négatif	négatif
10^{-1} $\mu\text{g/ml}$	non fait		négatif
1 $\mu\text{g/ml}$	non fait	non fait	

Fig. 1. – Test de Maunsell pratiqué au venin de guêpe 3 mois après rush.

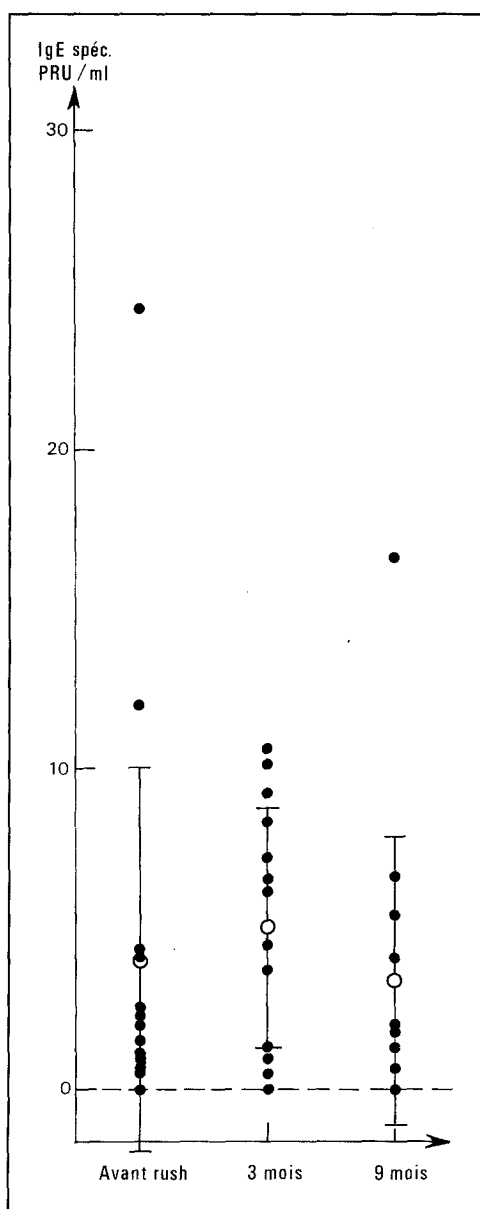


Fig. 2. – Evolution des IgE spécifiques en PRU/ml en fonction du temps (groupe 1).

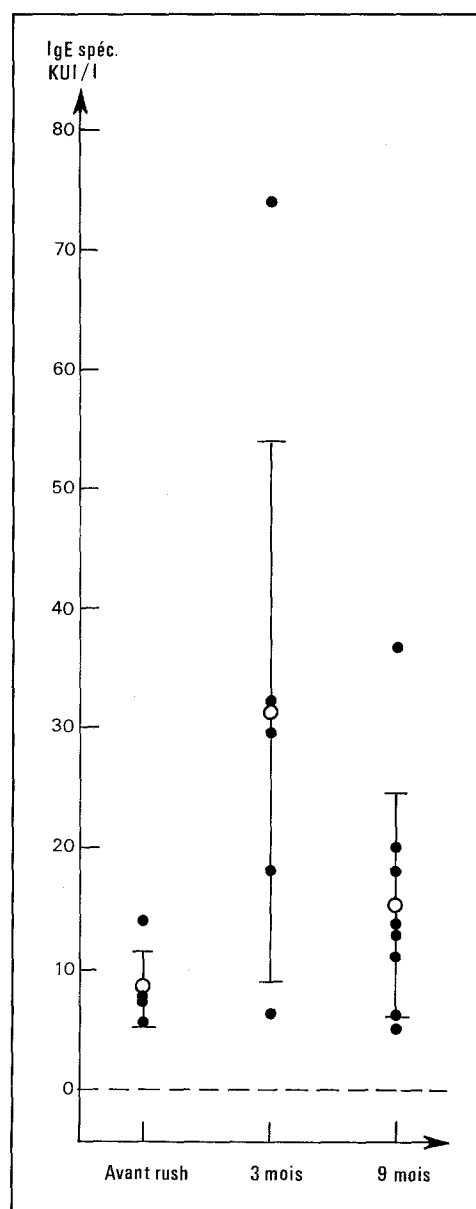


Fig. 3. – Evolution des IgE spécifiques en KUI/l en fonction du temps (groupe 1).

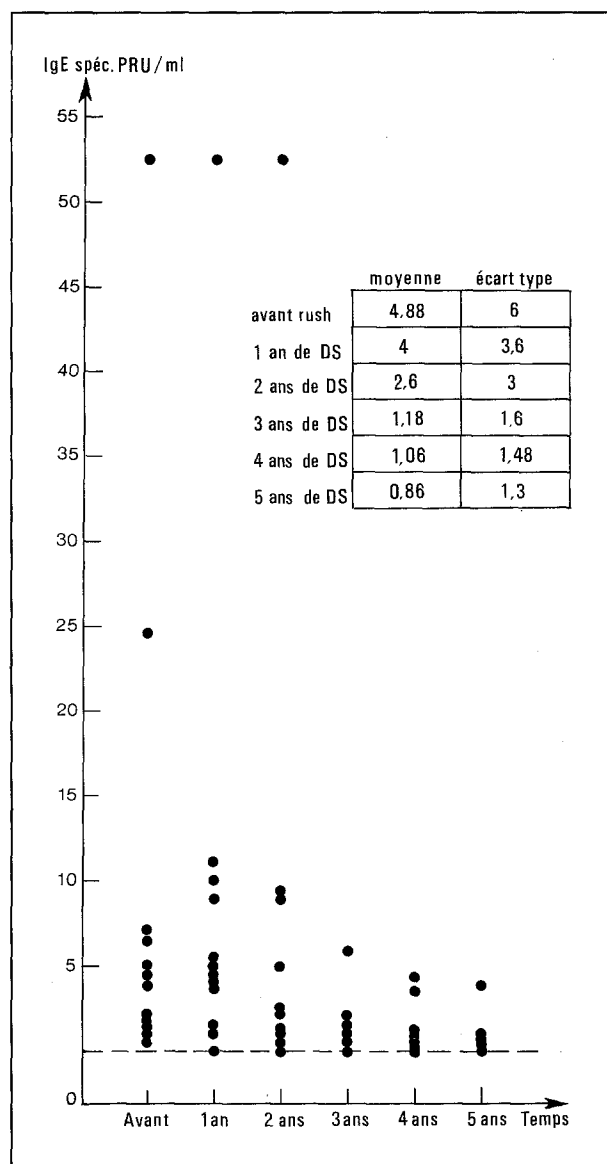


Fig. 4. – Evolution des IgE spécifiques en PRU/ml en fonction du temps (groupe 2).

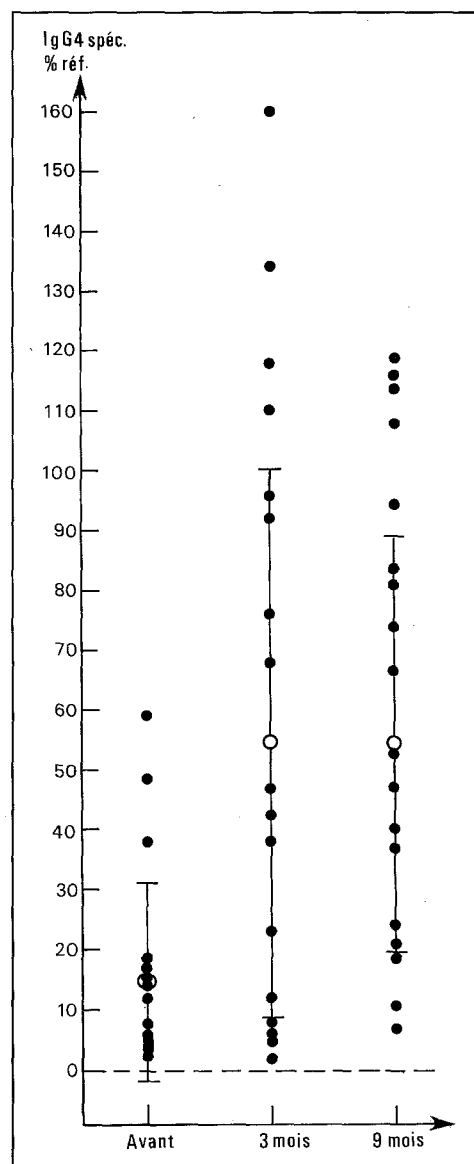


Fig. 5. – Evolution des IgG4 spécifiques en % de la référence en fonction du temps (groupe 1).

TABLEAU I. – Évolution des IgE spécifiques en fonction du temps (Groupe 3)

	Avant rush PRU/ml	1 an de DS PRU/ml	2 ans de DS	3 ans de DS	4 ans de DS PRU/ml	5 ans de DS	Arrêt de la DS depuis 1 an (KU/l)	Arrêt de la DS depuis 2 ans (KU/l)
Patient 1	5,1	3,8	négatif	négatif	négatif	négatif	non fait	4,3
Patient 2	1	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Patient 3	0,64	1,1	non fait	non fait	0,35	négatif	3,4	non fait

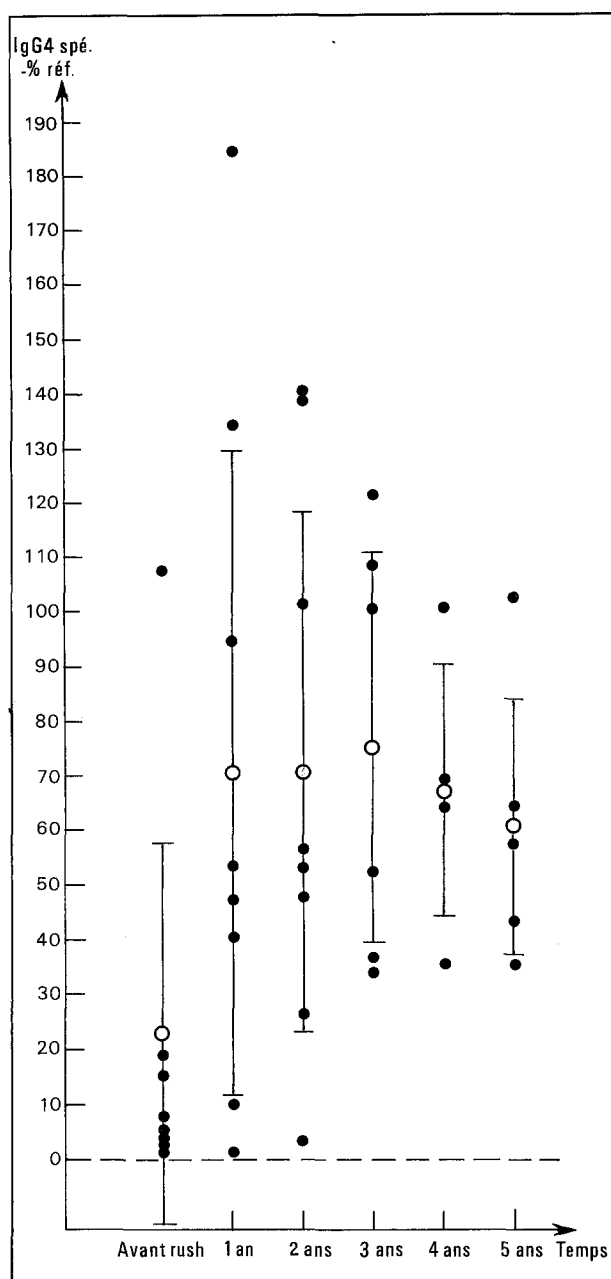


Fig. 6. – Evolution des IgG4 spécifiques en % de la référence en fonction du temps (groupe 2).

DISCUSSION

La DS met en jeu plusieurs mécanismes immunologiques [3] : on observe une évolution des taux d'IgE et d'IgG4 spécifiques. Des anticorps anti-idiotypes ont été mis en évidence dans le sérum des sujets traités par DS. Ils auraient un rôle modulateur sur la synthèse des IgE spécifiques. Des modifications de la réactivité des cellules

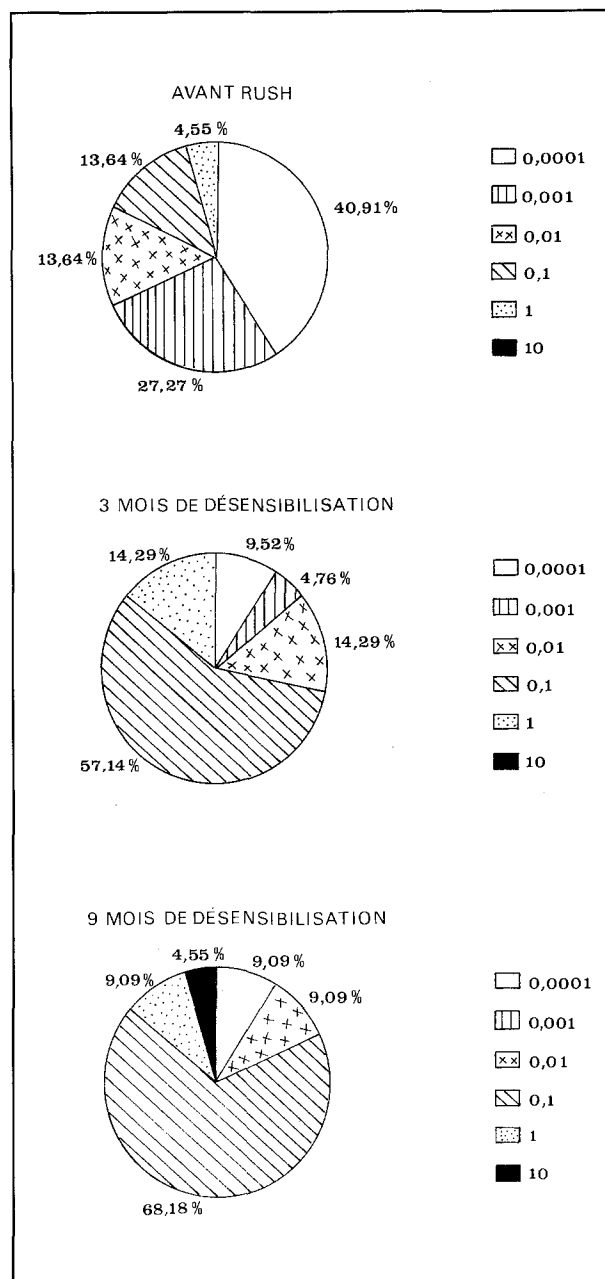


Fig. 7. – Seuil de réactivité cutanée (1 an de DS).

effectrices apparaissent : l'histaminolibération induite par l'allergène, à partir des leucocytes basophiles est nettement diminuée après DS (ses mécanismes en sont inconnus) [31]. Enfin, on observe des modifications lymphocytaires : plusieurs travaux ont mis en évidence la stimulation des lymphocytes T suppresseurs. Ces populations agissent en diminuant la synthèse des IgE spécifiques en s'opposant à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

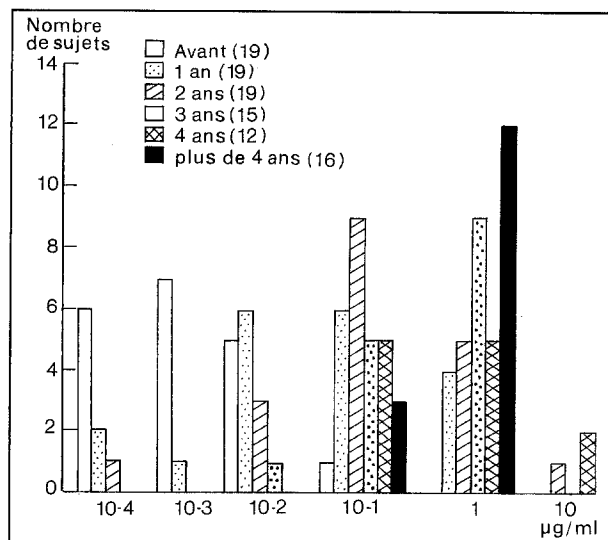


Fig. 8. – Evolution du seuil de réactivité cutanée en fonction du temps dans les groupes 2 et 3.

Évolution des IgE spécifiques sériques

Le début de la DS est généralement marqué par une stabilité ou une augmentation du taux des anticorps allergiques quel que soit le protocole ou le venin, suivie d'une baisse progressive du taux d'IgE spécifiques qui peut se négativer secondairement [2, 27, 33].

Bousquet et coll. précisent que cette décroissance intervient à partir d'une dose cumulée de venin de 1000 µg [3]. Müller et coll. montrent qu'un an après l'arrêt de la désensibilisation au venin d'abeille, le taux d'IgE spécifiques ne s'est pas modifié de façon significative [23]. Notre étude retrouve des résultats similaires : dans les groupes 1 et 2, les taux d'IgE spécifiques sériques augmentent lors des trois premiers mois de DS, amorcent un déclin après 1 an de DS. La diminution devient significative après trois ans de DS. La recherche d'IgE spécifiques se négative chez quatre patients après quatre ans de DS. Après l'arrêt de la DS, les IgE spécifiques réapparaissent chez deux sujets sur trois.

Évolution de la réactivité cutanée

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que la réactivité cutanée diminue au cours de la DS [2, 4, 23]. Le phénomène est précoce, déjà observable six semaines après le rush [32].

La fréquence de l'extinction des tests cutanés après trois à cinq ans de DS est difficile à déterminer. Graft et coll. [15] ont observé chez l'enfant que 45 % p. cent des sujets désensibilisés avaient une réponse cutanée négative après trois à cinq

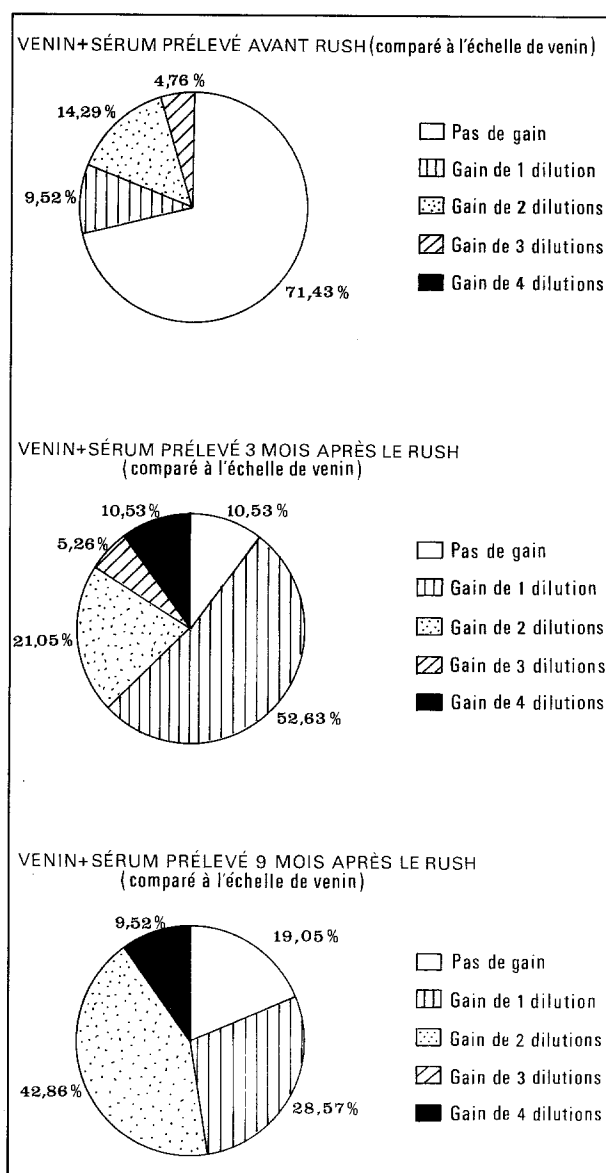


Fig. 9. – Evolution du pouvoir bloquant du sérum chez 20 sujets (groupe 1).

TABEAU II. – Évolution du gain de dilution en fonction du temps (Groupes 2 et 3)

Temps	Nombre de sujets	Pas de gain	Gain de 1 dilution	Gain de 2 dilutions	Gain de 3 dilutions	Gain de 4 dilutions
Avant rush	16	13			3	
1 an de DS	16	5	3	5	2	1
2 ans de DS	16	4	5	3	2	1
3 ans de DS	12	3	5	3	1	
4 ans de DS	9	1	4	4		
Plus de 4 ans de DS (dont 4 arrêts)	13	2	7	4		

ans de DS. Thurnheer et coll. [32] ont aussi noté l'extinction des tests cutanés chez l'adulte dans 28 p. cent des cas après trois ans de DS ; Tsicopoulos et coll. dans 31 p. cent à deux ans [33]. Pour Michel et coll., elle atteint 54 p. cent pour le venin de guêpe et 30,5 pour le venin d'abeille [22]. Les tests cutanés s'éteignent plus précocément chez les sujets allergiques à la guêpe qu'à l'abeille. Plus le patient est sensible avant la DS et moins vite se négativent ses tests cutanés [16].

Cette étude montrant une disparition de la réactivité cutanée significative d'allergie (inférieure ou égale à 10^{-1} µg/ml en IDR), dans 15 p. cent des cas au cours de la première année, dans 50 p. cent des cas dans un délai de deux à cinq ans de traitement, confirme la littérature. Les résultats de cette étude paraissent en faveur d'une durée de DS de quatre ans, alors qu'une durée de trois ans est actuellement le plus souvent conseillée.

Évolution des anticorps IgG4

Ils apparaissent au cours de la DS et augmentent de façon très importante au début de la DS mais chutent avec le temps, en particulier après l'arrêt de la DS [8, 23, 24, 33].

Dans cette étude, le taux d'IgG4 spécifiques augmente très rapidement en début de DS, reste stable pendant environ trois ans puis amorce un déclin. Après l'arrêt de la DS, les trois sujets voient leur taux d'IgG4 chuter de façon importante et devenir négatif dans un cas après deux ans. Il n'existe pas un parallélisme étroit entre le taux d'anticorps IgG4 et la protection conférée par la DS : de nombreux sujets sont protégés, comme on le démontre par un test de provocation réaliste alors qu'ils ne possèdent qu'un taux faible d'anticorps IgG. D'autres, au contraire, ne le sont pas avec un taux élevé d'IgG spécifiques [4]. Bien qu'un taux élevé d'IgG spécifiques aille en général de pair avec le maintien d'une protection des patients [19], de nombreux sujets sont protégés alors que leur taux d'anticorps IgG a diminué au cours des années jusqu'à un taux proche de celui de départ [9]. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au test de Maunsell pour définir sa place dans l'évaluation de l'efficacité d'une DS.

Évolution du test de Maunsell

Maunsell propose en 1946 [21], de pratiquer des tests cutanés pour étudier le développement des anticorps bloquants chez les sujets porteurs de rhume des foins à l'ambrosie, traités ou non par DS spécifique. Les patients sont testés avec leur propre sérum, mélangé à l'allergène. Ce test n'offre ainsi aucune contre-indication éthique. Les résultats obtenus par Maunsell montrent l'absence d'un

pouvoir bloquant du sérum avant le traitement spécifique. Après traitement spécifique, ce pouvoir bloquant apparaît.

Munro-Ashman et coll. appliquent en 1971 [25] le test de Maunsell dans une expérimentation en double aveugle au cours du traitement par un extrait de pollens ou placebo, de sujets polliniques. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'apparition de l'effet bloquant chez les sujets traités par placebo contrairement aux sujets traités par DS spécifique.

Le problème de la conservation du sérum sera réglé par Criffo et Filiaci en 1974 dans une étude sur 28 cas de pollinose aux graminées, 5 pollinoses aux pariétaires, 9 allergies respiratoires à *Dermatophagoïdes* [6].

Ces études confirment que le test de Maunsell met bien en évidence la fonctionnalité bloquante d'anticorps sériques, couramment considérés comme appartenant aux IgG4.

Notre étude montre que 28,6 p. cent des sujets allergiques aux venins ont un pouvoir bloquant naturel avant toute immunothérapie : 9,52 p. cent ont un gain d'une dilution, 14,29 p. cent de deux dilutions et 4,76 p. cent de trois dilutions. Même dans les cas où le pouvoir bloquant est accentué, il persiste une réaction cutanée à 10^{-1} µg/ml au moins.

Après trois mois de DS, le pourcentage de patients ayant un pouvoir bloquant de leur sérum passe de 28,6 p. cent à 89,5 p. cent. Ceci s'accompagne d'une élévation nette des anticorps IgG4.

Dans les deuxième et troisième groupes, on observe une diminution progressive de la réactivité cutanée au venin seul au cours du temps. Par contre, la réactivité cutanée au mélange venin/sérum diminue plus rapidement : tous les sujets réagissent à 10 µg/ml du mélange en un à cinq ans. Seule, une patiente ne réagit plus qu'à 100 µg/ml dès la troisième année de traitement.

Après arrêt de la DS, les résultats sont inchangés avec un recul de deux ans.

La diminution du gain de concentration réactive après trois ans de DS n'est qu'apparente : elle est due à la diminution parallèle de la réactivité cutanée au venin seul. Ainsi, lorsque cette réactivité ne se manifeste plus qu'à 1 µg/ml, on n'observe plus de gain de réactivité au test de Maunsell, car la concentration supérieure : 10 µg/ml est très souvent réactive par effet histamino-libérateur non spécifique.

Le test de Maunsell apporte une information sur le pouvoir bloquant du sérum particulièrement intéressante lorsqu'il reste positif alors que, parallèlement, le taux d'anticorps IgG4 diminue, ce qui est souvent le cas au delà de trois ans. Cette discordance amène à deux hypothèses :

– soit les anticorps bloquants sont recrutés dans un autre sous-groupe d'IgG spécifiques. Ceci est peu probable puisqu'il a été montré, au contraire, que le début de la DS est marqué par une réponse IgG1, qui est ensuite commuée en réponse IgG4. Celle-ci n'est plus modifiée ultérieurement.

– soit les IgG4 spécifiques, même si elles ne sont plus produites en aussi grand nombre qu'en début de DS, gagnent en affinité. Ceci est très vraisemblable et mériterait des investigations plus poussées.

Le problème du temps nécessaire et suffisant pour une DS aux venins d'hyménoptères est très débattu. Certains argumentent sur la réactivité cutanée, d'autres sur le devenir des anticorps IgE, d'autres se fient à la preuve d'une protection apportée par piqûre accidentelle ou provocation réaliste. Pour certains, une absence de réactivité cutanée et/ou la disparition des IgE spécifiques sont des critères suffisants pour arrêter une DS [26, 27, 34]. Mais seule, une minorité de patients négative leur réactivité cutanée même après cinq ans de DS [2, 13].

Pour Müller et coll. [23], si la DS est bien tolérée et si un test réaliste a fait preuve de la protection du patient vis-à-vis d'une piqûre d'hyménoptère, une DS peut être arrêtée au bout de trois ans. Si elle est mal tolérée, il faut la poursuivre jusqu'à ce que la réactivité cutanée soit à 10^{-3} µg/ml au moins et que le taux d'IgE spécifiques soit nul.

Haugaard et coll. [16], Schuberth et coll. [28] préconisent également une durée de trois ans de traitement dans la grande majorité des cas.

Golden et coll. [10] conseillent d'arrêter la DS après cinq ans de traitement sans tenir compte de

la réactivité cutanée ou du taux d'IgE spécifiques, puisqu'il est prouvé qu'une très grande majorité des patients sont protégés [12, 20].

Chez trois patients inclus dans cette étude, la DS a été arrêtée après cinq ans. Les trois patients avaient un RAST IgE négatif et une réactivité cutanée à 1 µg/ml avec test de Maunsell positif. Ils sont revus annuellement depuis. Une repositivité du RAST a été observée dans deux cas.

CONCLUSION

Cette étude confirme les résultats des études classiques tant sur l'évolution des IgE et IgG4 spécifiques sériques au cours de la DS, que sur la nette diminution de la réactivité cutanée, mais démontre surtout le grand intérêt du test de Maunsell.

Pratiqué à intervalles réguliers, il montre que rapidement après le rush (au bout de 3 mois), une protection est constituée en relation avec des anticorps bloquants. Plus le temps de DS est long et plus cet effet est net, alors même que le plus souvent le taux des IgG4 chute.

Son utilisation confirme qu'un et deux ans après l'arrêt de la DS, il existe un pouvoir fonctionnel bloquant du sérum effectif, alors même que le taux d'IgG4 spécifiques est faible, voir nul. C'est pourquoi, avec le suivi de la réactivité cutanée au venin seul, le test de Maunsell pourrait être un paramètre important à prendre en considération pour décider de l'arrêt d'une désensibilisation.

RÉFÉRENCES

1. Abrischami M.A., Boyd G.K., Settupane G.A. – Prevalence of bee sting allergy in 2010 girl scouts. *Acta Allergol.*, 1971, 26, 117-120.
2. Bousquet J., Knani J., Velasquez G., Menardo J.L., Guilloux L., Michel F.B. – Evolution of sensitivity to hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 944-950.
3. Bousquet J., Menardo J.L., Michel F.B. – Allergies aux hyménoptères. Diagnostic et traitement – Guêpes, abeilles, frelons. *Institut Français de Recherche en Allergologie.*, 1985, Joinville-le-Pont.
4. Bousquet J., Muller U.D., Dreborg S., Jarish R., Mallin H.J., Mosbech H., Urbanek R., Youlton L. – Immunotherapy with hymenoptera venoms – Position paper of the working group on immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 1987, 42, 401-413.
5. Chafee F.H. – The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol.*, 1970, 75, 292-293.
6. Criffo S., Filiaci F. – Il test diretto di Maunsell per gli anticorpi bloccanti nella pratica allergologica (primi risultati). *Folia Allergol. Immunol.*, 1974, 21, 151-157.
7. Day J. – A comparison of venom concentrations of 0,1 µg/ml and 1 µg/ml as indicator of sensitivity to honey bee stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 179.
8. Djurub R., Mallin H.J., Sondergaard I., Weeke B. – The IgE and IgG subclass antibody response in patients allergic to yellow jacket venom undergoing different regimens of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 46-55.
9. Engler R.J.M., Evans R., Smith L., Bix D., Squire E., Grabenstein J., Bunnag T., Hase T., Summers R. – Venom-specific IgG levels after long term immunotherapy : absolute levels may not be significantly different from naturally occurring levels in untreated patients with a history of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 179.
10. Golden D.B.K., Addison B.I., Gadde J., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 162-167.
11. Golden D.B.K., Johnson K., Addison B.I., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. – Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 435-442.
12. Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A., Gadde J., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Is venom immunotherapy forever ? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 208.

13. Golden D.B.K., Kwiterovich K.A., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Immunologic response to sequential stings after stopping venom immunotherapy in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 201.
14. Golden D.B.K., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. – Prevalence of Hymenoptera venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 124.
15. Graft D.F., Schuberth K.C., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K.A., Niv Y., Lichtenstein L.M., Valentine M.D. – The development of negative skin-tests in children treated with venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 61-68.
16. Haugaard L., Norregaard O.F.H., Dahl R. – In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 699-702.
17. Herbert F.A., Salkie M.L. – Sensitivity to hymenoptera in adult males. *Ann. Allergy*, 1982, 48, 12-13.
18. Jeep S., Kirchof E., O'Connor A., Kunkel G. – Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy*, 1992, 47, 212-217.
19. Lawrence I.D., Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Predictive value of venom specific IgG antibody levels. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 178.
20. Marchand J.C., Battin J. Allergie et désensibilisation au venin d'hyménoptère chez l'enfant. *Ann. Pédiatr.*, 1989, 36, 101-104.
21. Maunsell K. – Direct test for blocking antibody in treated hay-fever. *Lancet*, 1946, 2, 199-201.
22. Michel F.B., Knany D., Velasquez G., Menardo J.L., Bousquet J. – Follow-up of 200 hymenoptera venom allergic patients treated for up to 3 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 202.
23. Müller U., Berchtold E., Helbing A. – Honeybee venom allergy : Results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 702-709.
24. Muller U., Morris T., Bischof M., Friedly H., Skvaril F. – Combined active and passive immunotherapy in honey bee sting allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 115-122.
25. Munro-Ashman D., McEwen H., Feinberg J.G. – The patient self test. Demonstration of a rise of blocking antibodies after treatment with Allpyral. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 40, 448-453.
26. Randolph C.C., Reisman R.E. – Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for stopping venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 823-827.
27. Reisman R.E., Dvorin D.J., Randolph C.C., Geogitis J.W. – Stinging insect allergy : natural history and modification with venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 435-442.
28. Schubert K.C., Kwiterovich K.A., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Valentine M.D. – Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 126.
29. Settiple G.A., Boyd G.K. – Prevalence of bee sting allergy in 4992 boy scouts. *Acta Allergol.*, 1970, 25, 286-289.
30. Settiple G.A., Newstead G.J., Boyd G.K. – Frequency of hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1972, 50, 146-150.
31. Stephan V., Kuhr J., Urbanek : Relevance of basophil histamine release changes during venom immunotherapy. *Allergy*, 1989, 44, 143-459.
32. Thurnheer U., Muller U., Stoller R., Lanner A., Hoigne R. – Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy – Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy*, 1983, 38, 465-475.
33. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B., Ramon P., Joseph M., Capron A. – Short-term decrease of skin-test sensitivity after rush desensitization in hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 287-292.
34. Urbanek R., Forster J., Kuhn W., Ziupa J. – Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J. Pediatr.*, 1985, 107, 367-371.
35. Zeleznick L.D., Hunt K.J., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Tippet L.O., Lichtenstein L.M. – Diagnosis of hymenoptera hypersensitivity by skin testing with hymenoptera venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 59, 2-9.

