

# CIAB

Actualités

Septembre 2010

Club  
d'Immuno-  
Allergologie  
Biologique

## Dans ce numéro

- Les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères : Diagnostic, traitement et prévention  
*C Ponvert*
- Allergie aux insectes (et autres arthropodes) piqueurs, hyménoptères exclus  
*F Lavaud & H Chabane*
- Morsures de tiques et IgE anti- $\alpha$ -Gal  
*H Chabane*
- Réchauffement climatique et allergie  
*D Charpin*
- Le diagnostic clinique allergologique en 2010, justification et/ou mise en cause ?  
*J Gayraud*
- Diagnostic biologique d'allergie : Quelle évolution ?  
*J Vitte*
- Analyse bibliographique  
*C Molina & J Gayraud*

corata Immunoanalyse et  
Biologie Spécialisée  
**IBS**  
Actualités en Immunoanalyse  
& Biologie spécialisée



27° Colloque IBS-CORATA  
18° Journées de Biologie de Marseille  
du 15 au 17 septembre 2010  
Faculté de Pharmacie  
Marseille



IBS-CORATA  
[www.ibs-corata.org](http://www.ibs-corata.org)

Journées de Biologie de Marseille  
[www.biolam-paca.org](http://www.biolam-paca.org)

<p style="text-align: center;"><b>CIAB</b>  <b>Club D'Immuno-Allergologie Biologique</b>  Association loi 1901, n°2158 JO 10 mars 2001</p> <p>Président :  <b>Habib Chabane</b>  Vice-Président :  <b>Farid Marmouz</b>  Secrétaire Général :  <b>Joseph de Loye</b>  Trésorier :  <b>Eliane Leriche</b>  Responsable communication :  <b>Délia Jaby</b></p> <p><b>Conseil d'Administration :</b>  Nisen Abuaf  Corinne Barthet  Laurence Batellier  Pascale Nicaise-Roland  Traore Modibho  Claude Ponvert</p> <p><b>Présidents d'Honneur</b>  Pr. Francisque Leynadier  Pr. Bernard David</p> <p><b>Directeur de la Publication</b>  Habib Chabane</p> <p><b>Responsable communication</b>  Délia Jaby</p> <p><b>Conseil Scientifique</b>  Pr. Gabrielle Pauli  Pr. Bernard David  Pr. Moncef Guenounou  Dr Dominique Laroche  Pr. Francisque Leynadier</p> <p><b>Siège social :</b>  Hôpital Delafontaine, Service de Biochimie et  d'Immunologie, 2, rue Pierre Delafontaine,  93205 Saint-Denis Cedex  Tel : 01 42 35 60 70, Fax : 01 42 35 61 72  E-mail : <a href="mailto:CIABinfo@free.fr">CIABinfo@free.fr</a></p> <p><b>Secrétariat :</b>  Dr Joseph de Loye, 3, résidence Beethoven,  95500 Gonesse.  E-mail : <a href="mailto:jdloye002@sfr.fr">jdloye002@sfr.fr</a>.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Sommaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Editorial..... 3</li> <li>- Les réactions allergiques aux venins  d'hyménoptères : Diagnostic, traitement et  prévention  C Ponvert..... 4</li> <li>- Allergie aux insectes (et autres arthropodes)  piqueurs, hyménoptères exclus.  F Lavaud, H Chabane..... 9</li> <li>- Réchauffement climatique et allergie.  D Charpin..... 11</li> <li>- Morsures de tiques et IgE anti-<math>\alpha</math>Gal.  H Chabane ..... 12</li> <li>- Principaux congrès 2010 ..... 16</li> <li>- Le diagnostic clinique allergologique en 2010,  justification ou mise en cause ?  J Gayraud ..... 17</li> <li>- Diagnostic biologique d'allergie :  Quelle évolution ?  J Vitte..... 18</li> <li>- In memoriam ..... 19</li> <li>- Analyse bibliographique.  C Molina, J Gayraud ..... 20</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><b>Liste des nouveaux membres</b></p> <p>Murielle Cohen (Montfermeil)</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Partenariat</b></p> <p>Le CIAB est partenaire de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la CORATA</li> <li>- la SFA</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>REMERCIEMENTS</b></p> <p>Le bureau du CIAB remercie vivement :</p> <p style="text-align: center;"><b>ALK, Almirall, Astra-Zeneca, Chiesi, GSK, MSD, Phadia, Thérabel</b></p> <p>pour leur contribution à l'organisation matérielle des Rencontres Clinico-Biologiques d'Immuno-Allergologie et l'impression de la revue CIAB-Actualités.</p>	

Les avis exprimés dans cette revue n'engagent que leurs auteurs.

## Editorial

Le CIAB achèvera bientôt sa première décennie d'existence. Cela a été possible grâce au travail d'une poignée de biologistes et de cliniciens motivés et convaincus de la nécessité de cette action, dans un climat dominé par l'incertitude de l'avenir de l'allergologie en tant que spécialité dans notre pays. Pourtant tous les ingrédients, ou presque, pour la naissance de cette spécialité sont réunis. Depuis 2 ans, une fédération d'allergologie a été créée. Elle regroupe toutes les forces vives de l'allergologie française : société savante, syndicat unique des allergologues français, association nationale de FMC en allergologie, association de patients. Pour évoluer en tant que spécialité clinique autonome, l'allergologie française a fait le choix d'abandonner la dénomination d'immuno-allergologie. Un Inter-CNU d'allergologie verra bientôt le jour. Tous les ingrédients sont là, sauf la volonté politique de faire de l'allergologie une spécialité à part entière dans notre pays, comme c'est le cas dans 13 pays de l'Union Européenne.

La biologie de l'allergie progresse à pas sûrs en dépit des nouvelles contraintes. Elle s'enrichit régulièrement de nouveaux outils. Pourtant, comme pour l'allergologie clinique, les compétences se réduisent peu à peu. Plusieurs équipes de recherche en immuno-allergologie ont disparu au départ à la retraite de leur chef de service (Institut Pasteur, INRA, INSERM...). En secteur hospitalier, c'est le même combat contre la disparition programmée de certaines activités de biologie d'allergie. Un récent sursaut, visant à fédérer les savoirs faire dans le cadre d'un réseau inter-hospitalier apparaît comme une initiative salutaire pour sauvegarder ces activités dans le secteur public. La biologie de l'allergie devra négocier un nouveau tournant depuis la parution de l'ordonnance du 13 janvier 2010 concernant la biologie. En ville, le regroupement des LABM en structure de taille plus importante est devenu indispensable pour assurer leur pérennité et satisfaire aux besoins de l'accréditation. Ces bouleversements d'organisation sauront-ils préserver la qualité de la biologie de l'allergie, compte tenu des maillons faibles connus, liés à la transmission des échantillons et des demandes d'analyses entre différents sites d'un groupement de laboratoires ? La généralisation de ces nouveaux circuits d'exécution des analyses peut comporter

des risques de perte d'information, laquelle peut affecter la qualité du résultat biologique.



Autant de problématiques méritent que l'on s'y arrête et que l'on discute l'impact des réformes en cours qu'il s'agisse de diagnostic in vivo (prick tests cutanés) ou in vitro. Le CIAB, pour sa XV<sup>e</sup> Rencontre a invité le Dr Jacques Guayraud, pneumo-allergologue et ex président du syndicat des allergologues (SNAF) et Madame Joanna Vitte, Praticien Hospitalier de biologie et coordinatrice du Réseau d'Allergologie Biologique Hospitalière à nous faire part de leurs points de vue sur ces questions.

L'allergologie est une discipline médicale de l'environnement, car la grande majorité des maladies allergiques sont liées aux modifications induites par les activités humaines sur l'environnement. Avec le réchauffement climatique, les saisons s'allongent et les allergies subissent un accroissement parallèle. Le Pr Denis Charpin, héritier d'un grand maître de l'allergologie française, pneumo-allergologue et épidémiologiste phocéen, nous éclairera sur ce sujet d'actualité.

Enfin, c'est presque un corollaire au réchauffement climatique, lequel fera des hyménoptères, insectes et autres arthropodes piqueurs un problème croissant dans les pays du Nord et dans le monde. Le Dr Claude Ponvert, allergologue, ayant une grande expérience de l'allergie au venin d'hyménoptères, en particulier chez l'enfant, rappellera l'essentiel sur ce sujet. François Lavaud, pneumo-allergologue, passionné d'allergie aux arthropodes et membre du groupe de travail de la SFA sur ce sujet nous dressera un tour d'horizon de ces allergies. Pour ma part, je vous présenterai, en tant que clinicien passionné de biologie, les récentes données concernant les IgE anti-glycannes (anti-alpha1-3Gal) et le lien établi avec les morsures de tiques.

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro de CIAB Actualités qui changera prochainement de nom pour s'appeler CIAB « Aller-J » (CIAB Allergie Journal).

**Habib Chabane**

Président du CIAB

& coordonnateur du groupe de biologie de la SFA

# Les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères : Diagnostic, traitement et prévention

Claude Ponvert

Département de Pédiatrie, Service de Pneumologie, Allergologie et Dermatologie,  
Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France  
Tél. : +33 (0)1 44 49 47 66 Fax : +33 (0)1 44 38 17 40  
[claude.ponvert@nck.aphp.fr](mailto:claude.ponvert@nck.aphp.fr)

## Résumé

Les venins d'hyménoptères contiennent des allergènes susceptibles d'être à l'origine de réactions allergiques, parfois graves. Seules les réactions systémiques ou généralisées (potentiellement) graves nécessitent un bilan diagnostique, car elles peuvent être une indication de la désensibilisation (DS). Le diagnostic repose classiquement sur les tests cutanés (TC) et les dosages des IgE spécifiques. Ces examens peuvent parfois être pris en défaut (bilan négatif malgré une histoire clinique évocatrice, détection de sensibilisations multiples), et le clinicien peut alors avoir recours à des examens complémentaires (TC avec des extraits dialysés, non encore disponibles, tests d'inhibition réciproque du RAST, tests d'activation des basophiles, tests in vitro effectués avec des allergènes majeurs naturels purifiés ou recombinants et la broméline, etc.).

Outre les mesures de bon sens classiques (mesures d'éviction et de protection, port d'une trousse d'urgence), la prévention des récurrences repose sur la DS. Cette dernière est avant tout indiquée chez les patients qui ont présenté des réactions graves, mais son indication doit être discutée chez les patients rapportant des réactions bénignes ou modérées, mais présentant des facteurs de risque particuliers (exposition importante, âge, pathologies chroniques, taux élevé de tryptase sérique, mastocytose, etc.). L'efficacité de la DS, classiquement jugée sur la tolérance des injections de venin, sur les modifications de la réactivité cutanée et des IgE spécifiques, sur la tolérance des re-piqûres accidentelles ou provoquées, et, pour certains auteurs, sur les modifications de la réactivité du test d'activation des basophiles (TAB), est globalement bonne, sous réserve que la DS ait duré au moins 3 ans et que la quantité cumulée de venin administrée ait été > 3500 µg de venin. Divers auteurs ont récemment tenté d'améliorer la tolérance et l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères, mais les résultats de ces études sont encore incertains.

## Introduction

En sus des substances vaso-actives et irritantes qu'ils contiennent, les venins d'hyménoptères (apides et vespides) contiennent des (glyco) protéines antigéniques susceptibles d'induire des réactions

allergiques. Les allergènes majeurs des venins des vespides sont l'antigène 5 (Ves v 5), la phospholipase A2 (PLA2 : Ves v 1) et la hyaluronidase (Ves v 2), et ceux des apides sont la mellitine (Api m 4), la PLA2 (Api m 1) et la hyaluronidase (Api m 2). Les allergènes mineurs des venins des vespides sont la phosphatase acide (Ves v 3) et la phospholipase B (PLB), et ceux des apides sont la phosphatase acide (Api m 3), la NGPA-amidase et l'antigène de poids moléculaire élevé (HMW-antigen).

L'essentiel des données concernant le diagnostic, le traitement des réactions et la prévention des récurrences chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères a fait l'objet de deux séries de recommandations émanant du groupe d'intérêt sur les venins d'hyménoptères de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique [1,2]. Dans cet article, nous nous proposons de rappeler ces données fondamentales, publiées en 2005, mais aussi de les revoir et de les compléter sur la base de résultats d'études plus récentes permettant d'espérer un « affinement » des tests à visée diagnostique, et une amélioration de la tolérance et de l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères dans un avenir proche.

## Diagnostic

Le bilan allergologique ne doit être effectué que chez les patients rapportant des réactions systémiques ou généralisées évoquant une possible hypersensibilité immédiate (HSI), IgE-dépendante. L'exploration des réactions locales, même (très) importantes, est inutile car ces réactions ne représentent pas un facteur de risque de réaction (potentiellement) grave lors d'une re-piqûre ultérieure. Selon certains auteurs, la fréquence des réactions graves aux re-piqûres chez les patients rapportant des réactions locales importantes serait même inférieure à celle observée chez les sujets tout venant, ayant parfaitement toléré des piqûres antérieures. Il est aussi inutile d'effectuer un bilan chez les patients rapportant des réactions non immédiates (maladie sérique, formes neuro-encéphaliques, etc.). En effet, ces réactions relèvent d'une HS semi-retardée ou retardée, ou d'une toxicité des venins d'hyménoptères, et, en aucun cas, ne représentent une indication de la DS.

Classiquement, le diagnostic de l'allergie aux ve-

nins d'hyménoptères repose sur une bonne concordance entre l'histoire clinique du patient et les résultats du bilan allergologique. Ce dernier comporte des TC et des dosages des IgE spécifiques, communément appelés RAST (radio-allergosorbent tests), même si les méthodes radio-immunologiques ont disparu au profit de méthodes immuno-enzymatiques et fluorimétriques.

Les TC comportent des prick-tests, qui ne sont pas standardisés et dont les concentrations varient entre 0,01 et 100 µg/ml selon les équipes, et des intradermoréactions (IDR), en commençant par une concentration de 0,0001 µg/ml (prick-test positif) ou 0,001 µg/ml (prick-test négatif), puis en augmentant progressivement jusqu'à la concentration donnant une réponse positive, sans dépasser la concentration de 1 µg/ml. Cette dernière concentration donne de fréquents « faux positifs » chez les sujets sensibilisés, mais non allergiques, notamment avec les venins d'apides, riches en amines vaso-actives et en substances irritantes.

Les dosages des IgE sériques spécifiques sont usuellement considérés comme positifs lorsque le taux des IgE est supérieur ou égal à 0,35 kUA/l ( $\geq$  l'ancienne classe 2 des CAP-IgE spécifiques). La sensibilité et la spécificité des IgE spécifiques sont généralement inférieures à celles des TC, avec des « faux positifs » chez 15-22% des sujets témoins, contre seulement 3-10% pour les TC, et des « vrais positifs » chez seulement 50-95% des patients allergiques, contre 80-100% pour les TC. Globalement, la positivité des TC et/ou des IgE spécifiques est contributive chez la grande majorité des patients. Toutefois, deux types de problèmes peuvent se poser au clinicien :

- une négativité des TC et la présence d'IgE spécifiques malgré une histoire clinique évocatrice. Selon certains auteurs, ce problème diagnostique se poserait chez 15 à 30% des patients, chez lesquels, en l'absence de DS, le risque de récurrence grave, voire aggravée, serait de l'ordre de 20% [3] ;
- la détection de sensibilisations multiples (apides + vespides, guêpes vespula + poliste, etc.), qui peuvent résulter d'une co-sensibilisation, susceptible d'indiquer une double DS, ou d'une réactivité croisée due à des CCD (cross-reactive carbohydrate determinants), en principe non pathogènes, et/ou à d'autres allergènes communs aux divers venins et présentant une homologie plus ou moins importante (hyaluronidase, phosphatase acide). Selon le degré de réactivité croisée, sera discutée une DS à un seul ou à deux venins.

Chez les patients ayant des TC et/ou des dosages d'IgE spécifiques négatifs malgré une histoire clinique évocatrice, certains auteurs ont proposé d'effectuer des tests de provocation (TP) réalistes (piqûres volontaires). Toutefois, si ces tests sont

(éventuellement) autorisés pour apprécier l'efficacité de la DS (voir plus loin), ils sont en principe contre-indiqués en tant que tests diagnostiques car leur sensibilité est très imparfaite [1,4] et car ils sont susceptibles de relancer la production des IgE spécifiques chez des patients en cours de guérison spontanée. Chez ces patients, les diverses autres méthodes susceptibles d'améliorer le diagnostic sont :

- l'utilisation de venin dialysé, débarrassé de ses substances vaso-actives et irritantes, et enrichi en allergènes naturels. Les TC effectués avec ce type de venin a permis de diagnostiquer une allergie au venin de guêpe vespula chez 19/24 (80%) patients ayant des TC négatifs avec les extraits de venin classiques et des dosages d'IgE spécifiques positifs au venin de guêpe [5]. En outre, la spécificité des TC effectués avec le venin dialysé serait excellente (100%) ;
- le TAB, qui serait positif chez 30 à 100% des patients ayant une histoire clinique hautement évocatrice et des TC et/ou des dosages d'IgE spécifiques négatifs [6, 7].

Les TP réalistes sont également contre-indiqués chez les patients présentant de multiples sensibilisations détectées par les TC et/ou les IgE spécifiques. Chez ces patients, le diagnostic de co-sensibilisation complète ou partielle, ou de sensibilisation croisée repose sur plusieurs méthodes :

- le niveau de positivité relatif des TC et/ou des IgE spécifiques, mais qui n'est qu'indicatif ;
- le dosage des IgG (IgG4 notamment) spécifiques, dont la concentration augmente transitoirement après les piqûres, mais qui n'est pas corrélé avec la survenue d'une réaction allergique et, lui aussi, n'est qu'indicatif ;
- le test d'inhibition réciproque du RAST [8, 9, 10], plus ou moins tombé en désuétude ;
- le TAB, qui permettrait d'identifier le venin responsable chez environ les deux tiers des patients ayant des TC et/ou des IgE spécifiques positifs aux venins d'apides et de vespides [6] ;
- les tests effectués avec des allergènes naturels purifiés ou recombinants des divers venins (Api m 1, Ves v 1, Ves v 5) et avec les CCD (IgE-broméline) pourraient permettre de se passer des tests d'inhibition réciproque du RAST [11,12].

### Traitement curatif immédiat

Il repose avant tout sur une exérèse précautionneuse du dard et du sac à venin, lorsqu'ils sont restés en place, sans pincer, de façon à éviter d'injecter un supplément de venin dans la peau. L'Aspi-venin n'a pas fait la preuve de son efficacité. Les réactions systémiques/ généralisées plus ou moins graves doivent bénéficier d'un traitement

médicamenteux adapté à la gravité (potentielle) de la réaction [13,14]. Outre les antihistaminiques et/ou corticoïdes oraux ou injectables, il faudra recourir à l'injection d'adrénaline chez les patients présentant une réaction anaphylactique grave ou bien une réaction anaphylactique bénigne à modérée (grades 1 et 2), mais ayant des antécédents de réactions anaphylactiques graves aux venins d'hyménoptères. Chez ces derniers patients, une hospitalisation de 24 heures, pour surveillance, doit être systématique en raison d'un risque de choc « en deux temps ».

### Prévention des récives

Cette prévention repose avant tout sur des mesures de bon sens, destinées à limiter les risques de nouvelles piqûres : proscrire la marche pieds nus dans l'herbe, les parfums et cosmétiques parfumés, stocker correctement les ordures, faire détruire les nids d'hyménoptères et éloigner les ruches des habitations ; etc.. Il est recommandé aux patients qui ont présenté des réactions systémiques/généralisées plus ou moins graves, de porter d'une trousse d'urgence contenant au minimum des antihistaminiques et des corticoïdes oraux, voire de l'adrénaline auto-injectable, lorsque la réaction a été (potentiellement) grave.

### Les indications de la désensibilisation

La DS est avant tout indiquée chez les patients qui ont présenté une réaction (potentiellement) grave (anaphylaxie des grades 3 et 4) et chez lesquels le bilan allergologique est positif. L'indication de la DS est à discuter chez les patients ayant présenté des réactions systémiques ou généralisées moins graves (grades 1 et 2), mais qui présentent des facteurs de risque de récive (potentiellement) grave :

- sujet âgé, a fortiori lorsque porteur de pathologies chroniques cardiovasculaires et/ou broncho-pulmonaires
- taux sérique basal élevé de tryptase, soit isolément, soit dans le cadre d'une mastocytose
- patients fortement exposés aux hyménoptères, comme, notamment, les apiculteurs et leurs familles, les ouvriers agricoles, etc.
- peut-être, patients atopiques de sexe masculin.

Chez les patients monosensibilisés, le venin utilisé sera celui qui correspond à la sensibilisation détectée. Il est recommandé d'effectuer une double désensibilisation chez les patients chez lesquels sont détectées deux sensibilisations pertinentes, éventuellement après avoir eu recours aux tests complémentaires évoqués un peu plus haut (inhibition réciproque du RAST, TAB, etc.), pour affiner le diagnostic.

### Les méthodes de désensibilisation

Le choix de la méthode de DS (ascensionnelle classique, semi-accélérée, accélérée, hyper-

accélérée) dépend de multiples facteurs : possibilités des patients, habitudes des services, tolérance et efficacité attendues. Les données de la littérature suggèrent que les méthodes ascensionnelles classiques et hyper-accélérées sont mieux tolérées que les autres méthodes. Cependant, ces données sont difficiles à interpréter car, si certaines équipes n'administrent des anti-histaminiques aux patients que lorsque ces derniers présentent des réactions locales importantes ou systémiques aux injections de venin, la majorité des équipes recourant à la DS accélérée ou hyper-accélérée effectue les injections de venin sous couvert d'un traitement anti-histaminique. Actuellement, rien dans la littérature ne permet d'affirmer qu'une méthode de DS est plus efficace que les autres.

Quelle que soit la méthode retenue, la dose de départ est, selon les recommandations internationales, comprise entre 0,001 et 0,1 µg de venin, en fonction de la gravité de la réaction initiale. Cependant, les résultats d'une étude publiée récemment indiquent que les taux de réactions systémiques sont identiques à ceux rapportés dans les autres études lorsque la DS est initiée à la dose de 1 µg de venin [15]. Si ces résultats étaient confirmés, ils permettraient de diminuer le nombre d'injections initiales de venin et, ainsi, de raccourcir la période ascensionnelle initiale.

Les diverses études basées sur la tolérance des re-piqûres accidentelles ou des TP réalistes montrent que la DS est efficace lorsque la dose d'entretien a été atteinte. Les résultats d'une étude récente, effectuée chez 107 patients soumis à des TP réalistes, montrent que la DS au venin d'abeille est efficace dès le 7<sup>e</sup> jour suivant la fin de la période ascensionnelle initiale chez la (quasi) totalité des patients [16]. Même si certains auteurs suggèrent qu'une dose d'entretien de 50 µg par injection est suffisante [17], la dose d'entretien la plus couramment utilisée est de 100 µg. Cette dose peut (et doit !!!) être portée à 200-250 µg chez les patients très exposés et/ou chez lesquels la dose de 100 µg n'est pas suffisamment efficace.

L'espacement des injections d'entretien doit être déterminé sur les résultats des bilans effectués tous les 12-18 mois. Même si certains auteurs suggèrent que l'espacement entre les injections d'entretien peut être porté à 3 ou 6 mois [18-21], le consensus international recommande de ne pas espacer les injections de plus de 6 semaines, ne serait-ce que parce que la durée d'efficacité de la DS est étroitement dépendante de la quantité cumulée de venin administrée (voir plus loin). La durée de la DS doit, elle aussi, être déterminée sur les résultats des bilans régulièrement effectués. Le consensus international recommande d'arrêter la DS au bout de 3 ans lorsque les TC et les dosages des IgE spécifiques sont devenus négatifs (voir ci-après). Dans la grande majorité des cas, la DS est poursuivie pendant 4 à 5 ans, mais peut (et doit !!!)

être maintenue au-delà, et éventuellement à vie, lorsque les patients sont très exposés et/ou lorsque les critères d'efficacité ne sont pas atteints.

### Efficacité de la désensibilisation

L'efficacité de la DS est classiquement jugée sur :

- la tolérance des injections d'extrait allergénique, avec un risque de récurrence (potentiellement) grave chez 38% des patients tolérant mal la DS, contre seulement 7% des patients la tolérant parfaitement,
- la négatation des TC et des dosages des IgE spécifiques. Il s'agit, en fait, du seul critère absolu d'efficacité, qui autorise l'arrêt de la DS à la fin de la 3<sup>e</sup> année. Cependant, cette négatation n'est observée que chez 7 à 73% (TC) et 30 à 55% (IgE spécifiques) des patients ;
- la tolérance des re-piqûres accidentelles ou des TP réalistes. Toutefois, comme indiqué plus haut, la réactivité des patients à ces re-piqûres est influencée par de nombreux facteurs (nature, souvent non déterminée, de l'insecte piqueur, lors des re-piqûres accidentelles ; quantité et qualité du venin injecté, profondeur et durée de la piqûre ; etc.), qui altèrent la sensibilité de ce paramètre. D'autres critères d'efficacité, non (encore) reconnus dans le consensus international, ont été proposés par certains auteurs. Il s'agit de l'augmentation du taux des IgG (IgG4 notamment) pendant la DS et, plus récemment, de la diminution de la réactivité du TAB [22, 23, 24].

Lorsque les TC et les dosages des IgE spécifiques se négatent pas, l'arrêt de la DS sera discuté, à partir de la 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> année, lorsque l'on aura obtenu une association la plus complète possible des critères d'efficacité évoqués ci-dessus, et lorsque la dose totale cumulée de venin injectée aura atteint plusieurs milliers de microgrammes. On estime que la durée moyenne d'efficacité significative de la DS avoisine 7-8 ans [2, 25]. Cette durée augmente avec la durée de la DS et la quantité cumulée de venin administrée. Les risques de récurrence (potentiellement) grave après l'arrêt de la DS sont plus importants chez :

- les patients désensibilisés pour allergie aux venins d'apides que chez les patients désensibilisés pour allergie aux venins de vespides,
- les adultes que chez les enfants,
- les patients ayant présenté des réactions initiales graves et/ou ayant mal toléré les injections d'extrait allergénique,
- les patients conservant une importante réactivité cutanée aux venins d'hyménoptères,
- les patients ayant un taux basal sérique de tryptase élevé, soit isolément, soit dans le cadre d'une mastocytose.

Il semble que l'efficacité de la DS ne dépend pas du sexe, de l'atopie et du taux des IgE spécifiques à l'arrêt de la DS.

### Tolérance de la désensibilisation

Même si, globalement, elles sont plutôt satisfaisantes, la tolérance et l'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères sont imparfaites. Certains auteurs ont tenté d'améliorer la tolérance et l'efficacité de la DS par des méthodes diverses :

- Un prétraitement systématique des patients par des anti-histaminiques, au moins pendant la période ascensionnelle initiale [26]. Si la tolérance des injections de venin (taux de réactions systémiques/généralisées plus ou moins graves) a été significativement améliorée, le taux des réactions systémiques induites par les TP réalistes effectués au 3<sup>e</sup> mois de la DS a été identique dans le groupe placebo et dans le groupe des patients qui avaient reçu des anti-histaminiques. Compte tenu du fait que la DS devient en principe efficace dès que la dose d'entretien est atteinte (voir plus haut), ces résultats suggèrent donc que, s'ils améliorent la tolérance de la DS, les anti-histaminiques n'en améliorent pas l'efficacité
- La DS par des extraits de venins adsorbés sur l'hydroxyde d'aluminium [27]. Là encore, la tolérance des injections d'extrait allergénique a été significativement améliorée, mais aucune différence d'efficacité n'a été observée entre la DS avec l'extrait adsorbé et la DS effectuée avec les extraits aqueux usuels.
- la DS par des extraits dialysés [28]. Elle s'est accompagnée d'une diminution significative du taux de réactions locales importantes, mais pas du taux des réactions systémiques aux injections de venin. Aucune étude comparant l'efficacité de ces extraits à celle des extraits classiques, non dialysés, n'a été publiée à ce jour.
- Enfin, la DS par des extraits administrés par voie sublinguale [29]. Pour l'instant, cette DS n'a été effectuée, avec un certain succès, que chez des patients rapportant des réactions locales importantes aux venins d'hyménoptères, mais pas chez des patients ayant présenté des réactions systémiques ou généralisées (potentiellement) graves.

### Références

- 1 - Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oulde-Elberink JN, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
- 2 - Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practices. *Allergy* 2005;60:1459-70.

- 3 - Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.
- 4 - Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-6.
- 5 - Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, Wang NY, Kagey-Sobotka A. Dialyzed venom skin tests for identifying yellow jacket-allergic patients not detected using standard venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;2:47-50.
- 6 - Ebo GD, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:357-60.
- 7 - Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnic M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;99:1730-7.
- 8 - Reisman RE, Müller UR, Wypych JI, Lazell MI. Studies of coexisting honeybee and vespid-venom sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:246-52.
- 9 - Hamilton RG, Wisenhauer JA, Golden DBK, Valentine MD, Adkinson F. Selection of hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:651-9.
- 10 - Strauman F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venoms : immunotherapy with one or with both venoms ? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:268-74.
- 11 - Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haerberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honeybee and vespa venoms by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. *Allergy* 2009;64:543-8.
- 12 - Seisman H, Blank S, Cifuentes L, Braren I, Brede-Horst R, Grunwald T *et al.* Recombinant phospholipase A1 (Ves v 1) from yellow jacket venom for improved diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Clin Molec Allergy* 2010;8:7-14.
- 13 - Joint Task Force on Practice Parameters ; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology ; American College of Allergy, Asthma and Immunology ; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115 (Suppl 2): S483-523.
- 14 - Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- 15 - Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microgram of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:379-81.
- 16 - Goldberg A, Confinho-Cohen R. Bee venom immunotherapy : how early is it effective? *Allergy* 2010;65:391-5.
- 17 - Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831-6.
- 18 - Kochuyt AM, Stevens EA. Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:35-41.
- 19 - Goldberg A, Confinho-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:902-6.
- 20 - Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M *et al.* Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month interval preserves safety and efficacy, and improves adherence. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:63-8.
- 21 - Baenkler HW, Meusser-Storm S, Eger G. Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals. *Allergol Immunopathol* 2005;33:7-14.
- 22 - Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:386-93.
- 23 - Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, de Clerck LS, Stevens WJ. The basophil activation test in the diagnosis and follow-up of hymenoptera venom allergy: an alternative point of view. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:493-4.
- 24 - Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pachtl J. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:110-6.
- 25 - Lerch ER, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of fiels restings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-12.
- 26 - Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C *et al.* Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1001-7.
- 27 - Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004;59:589-95.
- 28 - Biló MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E *et al.* The VISYT trial : venom immunotherapy safety and tolerability with purified vs non-purified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:57-61.
- 29 - Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D *et al.* Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:44-8.

# Allergie aux insectes (et autres arthropodes) piqueurs, hyménoptères exclus

François Lavaud<sup>1</sup>, Habib Chabane<sup>2</sup>

(1) Service des maladies respiratoires et allergiques. CHU de Reims

(2) Centre Hospitalier de Saint-Denis, hôpital Delafontaine, Saint-Denis.

## Introduction

Les arthropodes sont agressifs pour l'homme par deux mécanismes : piqûre ou morsure. Pour les piqûres, il s'agit d'un phénomène de défense qui se fait par l'intermédiaire d'un aiguillon relié à des glandes et sac à venin. Le venin inoculé a des propriétés toxiques par sa richesse en amines, peptides histamino-libérateurs ou enzymes. Il peut aussi contenir des allergènes potentiels. Dans cette catégorie se rangent les scorpions et les myriapodes dont les scolopendres.

Beaucoup d'arthropodes ont besoin d'un repas sanguin, le plus souvent nécessaire à la maturation des œufs. Ceci explique dans ce cas que ce soit alors les femelles qui sont en cause. Ces arthropodes sont dits alors « hématophages » et le repas sanguin se fait par simple ponction sanguine dans un capillaire (solénophagie) ou par création d'un lac sanguin par action térébrante des pièces buccales (telmophagie). Les lésions sont alors plus importantes et la quantité de matériel étranger y est aussi plus conséquente [1].

## Les insectes piqueurs

Les moustiques sont les insectes hématophages les plus connus. Ils appartiennent à la famille des Culicidae qui compte plus de 3500 espèces. Elle comprend 3 genres principaux pathogènes pour l'homme : les Anopheles, les Aedes, et les Culex. Aedes est cosmopolite, plus fréquent dans les campagnes, Culex se rencontre en ville, Anopheles est plus rare en zone tempérée et il est surtout

redoutable dans les pays tropicaux car vecteur de paludisme et de fièvre jaune [2].

Les réactions locales décrites après piqûre de moustique évoluent en 4 phases (Tab. 1), réaction retardée, puis réaction mixte, puis réaction immédiate et finalement tolérance. Cette évolution se fait naturellement sur de nombreuses années et après plusieurs centaines de piqûres [3]. Ainsi, en Finlande du Nord 50% de la population adulte est immunisée pour 5% en Finlande du Sud en parallèle avec l'infestation et le nombre de piqûres. En revanche, les enfants islandais vivant dans un pays dépourvu de moustiques hématophages n'ont pas d'anticorps contre la salive de moustique. En zone tempérée, l'apparition de la tolérance peut prendre une vingtaine d'années, donc jusqu'à l'âge adulte.

Les réactions sont le plus souvent locales, mais on décrit aussi des angio-œdèmes, des urticaires et des chocs anaphylactiques. Plusieurs allergènes de moustique ont été identifiés et pour *Aedes aegypti*, des allergènes recombinants ont été produits [4]. Les réactivités croisées sont habituelles. La protéine de 37 kDa (Aed a 2) paraît la plus réactive, reconnue non seulement par des IgE mais aussi des IgG1 et des IgG4. Une réaction croisée avec une protéine de 44 kDa du venin de guêpe est possible. Au Canada, plus de 40% des patients symptomatiques aux piqûres de moustiques localement appelés « Maringouins » reconnaissent Aed a 1 (68 kDa). Aed a 1 est une apyrase de PM 68 kDa, et on a isolé Aed a 3 et Aed a 4 [2, 4].

Tableau 1 : Evolution naturelle des réactions allergiques cutanées aux piqûres de moustiques.

	Réaction immédiate	Réaction tardive
Stade I (absence de sensibilisation)	0	0
Stade II	0	+
Stade III	+	+
Stade IV	+	0
Stade V (tolérance)	0	0

**Les simulies** sont responsables de réactions locales, avec, des réactions inflammatoires très invalidantes et souvent retardées parfois de diagnostic difficile [2, 5]. La piqûre passe le plus souvent inaperçue d'autant plus que l'insecte ne fait que 2 à 3 mm. Cette petite mouche de la famille des

*Simuliidae* (236 espèces) agresse l'homme à défaut de ses hôtes habituels, bovins ou moutons. La larve vit dans des petits cours d'eau sur des herbes aquatiques flottantes. Les années pluvieuses sont propices à leur développement, lorsque les rivières quittent leur lit en saison hivernale. Au printemps les

adultes jeunes (imagos) s'envolent en groupe et cherchent immédiatement leurs repas sanguins.

Les simulies piquent donc en bordure de cours d'eau, au printemps par temps chaud et ensoleillé. Les lésions sont souvent multiples et siègent surtout sur les membres inférieurs, l'insecte volant au ras du sol. La simulie ne pique jamais la nuit ou à l'intérieur des habitations. Selon les conditions climatiques et environnementales de véritables petites épidémies peuvent apparaître, et cet insecte étant le plus souvent méconnu des patients et des médecins, on accuse à tort araignées ou hyménoptères.

**Le taon** est une mouche de la famille des *Tabanidae*. Les femelles se nourrissent du sang de grands mammifères (bovins, chevaux...) alors que les mâles ne consomment que du nectar. Ces insectes sont pratiquement tous diurnes. On dénombre environ 3 500 espèces dans cette famille dont près de 160 en Europe. Plusieurs espèces de taon cohabitent en France, *Tabanus*, *Chrysops* et *Haematopota*. La piqûre de taon peut parfois être responsable de réactions systémiques et des réactions croisées ont été décrites avec les venins d'hyménoptères [6]. Les allergènes salivaires sont peu étudiés et on connaît mal les protéines allergisantes et leur partage inter espèces. En immunoblot chez les patients ayant présenté des réactions dépassant les réactions habituelles, plusieurs bandes protéiques ont pu être identifiées, le plus souvent de haut poids moléculaire [7].

**Les autres arthropodes** : On décrit des réactions de type allergique avec les phlébotomes, les tiques (*Ixodes* et *Argas*), les scorpions ou les myriapodes mais les séries de patients sont petites et là aussi les allergènes sont mal connus.

### Quand faut-il évoquer une allergie ?

Évoquer une allergie aux piqûres et morsures d'arthropodes demeure difficile pour plusieurs raisons :

- Piqûre ou morsure sous entendent injection chez l'hôte de venin ou de substances vaso-actives et de protéines étrangères qui sont des allergènes potentiels. Les arthropodes peuvent également être parasites et vecteurs de pathologies infectieuses dont l'expression clinique peut prêter à confusion avec des symptômes allergiques.
- Les mécanismes physiopathologiques des réactions d'hypersensibilité observées après piqûre sont mal connus et sont complexes, associant des phénomènes non spécifiques à des réactions immunologiques variées, d'ordre humoral ou cellulaire, elles mêmes variables dans le temps et selon le nombre de piqûres reçues. A long terme, un phénomène de tolérance apparaît.
- Le terrain de l'hôte est également en cause et les réactions locales seront plus importantes chez

certain patients, soit parce qu'ils présentent un dermographisme ou une histaminolibération facile, soit parce qu'ils sont sensibilisés à d'autres insectes et expriment des symptômes par réaction croisée.

- Les réactions d'hypersensibilité sont le plus souvent cutanées à type de réaction locale étendue et même si elles sont décrites, les réactions systémiques demeurent exceptionnelles (urticaire généralisée, bronchospasme, choc anaphylactique) [2, 3].
- Enfin, les outils diagnostiques font cruellement défaut. On ne doit rien attendre des tests cutanés et des IgE spécifiques, puisqu'ils sont limités à quelques insectes et leur sensibilité est médiocre car les allergènes sont peu ou pas connus. Les extraits disponibles sont en fait des broyats de corps entiers. Pour le moustique cependant, 4 allergènes sont clairement identifiés Aed a 1 à Aed a 4. Aed a 1 a même été produit sous forme recombinée.

Pour toutes ces raisons, le rôle de l'allergologue est donc difficile. Neuf fois sur dix il est confronté à un patient inquiet qui signale de fortes réactions locales après la piqûre d'un insecte qu'il n'a pas identifié. Il demande conseils, diagnostic et traitement [8]. La situation est encore plus problématique s'il s'agit d'un enfant.

### Ce qu'il convient de faire

- Rassurer le patient et lui expliquer que les réactions systémiques sévères sont exceptionnelles en comparaison avec les hyménoptères.
- Analyser les circonstances de la piqûre : lieu, nombre, activité, saison, environnement. L'allergologue doit être au fait de la micro faune de sa région et connaître les insectes (moustiques, taons, simulies, punaises, puces ...) et les autres arthropodes (tiques *Ixodes* et *Argas*, aoûtats, myriapodes,...) aussi bien que les pollens.
- Analyser les symptômes, description précise, perception douloureuse ou non de la piqûre, délai d'apparition des symptômes, évolution, degré et durée de la réaction inflammatoire, atteinte locorégionale ou lésions à distance. L'aspect de la piqûre est important à préciser, nécrose centrale, papule, bulle, pétéchies, œdème...[8]. La vision de photos numériques pratiquées par le patient est un apport considérable.
- Essayer d'identifier l'insecte par description précise ou s'aider de planches entomologiques. La capture de l'insecte et son envoi au laboratoire de parasitologie ou d'entomologie est un élément diagnostique essentiel.
- Rechercher un terrain à risques : hémopathie (pour certains moustiques), mastocytose, histaminolibération, dermographisme, allergie à d'autres insectes dont les hyménoptères.

- Ne pas passer à coté d'un diagnostic différentiel (maladie de Lyme, filariose, staphylococcie...)
- N'effectuer des tests cutanés pour le moustique qu'en cas de réaction systémique [2].
- N'effectuer des dosages d'IgE spécifiques (moustique, taon) qu'en cas de réaction systémique.
- Donner un traitement symptomatique antihistaminique, anti-inflammatoire (compresses alcoolisées, corticoïdes en cas de symptômes invalidants), voire couverture antibiotique type amoxicilline.
- Donner des conseils de prévention sur la protection cutanée et l'usage de répulsifs. Des fiches d'aide existent à cet effet [8].
- N'envisager une désensibilisation (uniquement pour le moustique) que dans des circonstances particulières : réactions systémiques ou réactions locales handicapantes et s'aggravant, sur terrain et environnement à risques et avec bilan allergologique positif [2].

## Références

- 1 - Lavaud F, Bouchet F, Mertes PM, Kochman S. Allergie aux piqûres d'insectes hématophages : manifestations cliniques. *Allergie et Immunol (Paris)* 1999;31:311-6.
- 2 - Viniaker H, Lavaud F. Allergie aux piqûres de moustiques. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:620-5
- 3 - Peng Z, Ho MK, Li C, Simons FER. Evidence for natural desensitization to mosquito salivary allergens: mosquito saliva specific IgE and IgG levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:553-6.
- 4 - Feuillet-Dassonval C, Lavaud F, Viniaker H, Bidat E. Réactions allergiques aux piqûres de moustiques, quelle prévention ? *Arch Pediatr* 2006;13:93-9.
- 5 - Orange JS, Song LA, Twarog FJ, Schneider LC. A patient with severe black fly (*Simuliidae*) hypersensitivity referred for evaluation of suspected immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:276-80.
- 6 - Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61-3.
- 7 - Hemmer W, Focke M, Vialuf D *et al.* Anaphylaxis induced by horsefly bites: identification of a 69 kDa IgE – binding salivary gland protein from *Chrysops sp. (Diptera tabanidae)* by western blot analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:134-6.
- 8 - Tennstedt D. Peau et moustiques. in *Progres en dermato-allergologie*, Lille 2004. John Libbey Eurotext, Paris 2004:91-104.

## Réchauffement climatique et allergie

Denis Charpin

Clinique des bronches, allergie et sommeil, hôpital Nord et UMR MD2 P2 COE, Marseille

### Résumé

Le réchauffement climatique et sa conséquence, a donné lieu à des études expérimentales en chambre d'exposition et à des observations en situation. Il s'avère que l'augmentation de la teneur atmosphérique en CO<sub>2</sub>, pourrait avoir une répercussion sur la fréquence des maladies allergiques au travers de plusieurs mécanismes [1] :

- Augmentation de la durée de la saison pollinique, bien documentée pour les arbres
- Augmentation du nombre et de l'allergénicité des pollens émis
- Modification de la répartition des espèces végétales
- Effets propres de l'augmentation de la teneur atmosphérique en CO<sub>2</sub>.

Les données relatives aux différentes espèces végétales ne sont pas toutes concordantes [2,3]. Par ailleurs, l'extrapolation des données expérimentales au terrain reste aléatoire. Malgré tout, la vigilance est de mise. Cette question sera abordée dans le cadre du « Plan climat » en préparation.

### Références

- 1 - Extreme Allergies and Global Warning (Report). National Wildlife Federation and Asthma and Allergy Foundation of America, 2010. [www.nwf.org/global-warming/](http://www.nwf.org/global-warming/)
- 2 - Kosisky SE, Marks MS, Nelson MR. Pollen aeroallergens in the Washington, DC, metropolitan area: a 10-year volumetric survey (1998-2007). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:223-34.
- 3 - Port A, Hein J, Wolff A, Bielory L. Aeroallergen prevalence in the northern New Jersey-New York City metropolitan area: a 15-year summary. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:687-91.

# Morsures de tiques et IgE anti-alpha-Gal

Habib Chabane

Hôpital Delafontaine, 2 rue Pierre Delafontaine 93205 Saint-Denis cedex

[habib.chabane@free.fr](mailto:habib.chabane@free.fr)

## Résumé

Les tiques sont, après les moustiques, les principaux vecteurs de maladies humaines et vétérinaires au monde.

Les tiques sont des ectoparasites hématophages des vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles) appartenant à la classe des arachnides. Elles peuvent à cette occasion transmettre à leurs hôtes de nombreux agents pathogènes connus (virus, bactéries, protozoaires, nématodes) et parfois des neurotoxines (responsables de paralysie à tiques).

L'Homme peut développer des allergies à leur salive. La sensibilisation peut s'accompagner de production d'IgE anti-glycoprotéines. L'apparition d'IgE anti-alpha1-3Gal peut s'associer à une allergie aux viandes rouges de mammifères. Les manifestations d'anaphylaxie n'apparaissent que 3-6h après l'ingestion de viande rouge (ou abats ou charcuterie).

## Introduction

Les tiques sont en augmentation rapide depuis la fin du XX<sup>e</sup> siècle dans de nombreuses régions du monde, probablement en raison des changements environnementaux et notamment du réchauffement climatique. En Suède, les cas d'encéphalite à tiques ont triplé depuis les années 1980. Cette augmentation est bien corrélée avec le climat doux de certaines années (pic en 1994). L'augmentation des tiques est probablement liée à la diminution de leurs prédateurs comme les guêpes. La prolifération de certaines espèces murines, hôtes des tiques et de leurs larves, liée à la diminution de leurs prédateurs (loups, renards...) pourrait aussi expliquer la prolifération des tiques [1]. Certaines professions sont particulièrement exposées : agriculteurs, sylviculteurs, éleveurs de bétail, éleveurs de volailles et d'oiseaux, gardes forestiers, ingénieurs des forêts, militaires... Tout le monde peut être exposé lors de pique-nique ou balade en forêt ou tout simplement de retour de voyage [2].

## Description des tiques

Les tiques sont les plus gros acariens connus. Elles appartiennent à l'ordre des Ixodida, subdivisé en 2 superfamilles, les *Ixodidae* (ou tiques dures) qui comptent environ 670 espèces possédant toutes des zones de tégument chitinisé

dur et les *Argasidae* (ou tiques molles) qui comptent environ 180 espèces aux téguments non sclérifiés [3].

Les tiques se développent en passant par 4 stades évolutifs et 3 repas sanguins (3 hôtes) :

1. l'œuf : Certaines espèces pondent un très grand nombre d'œufs. Environ 3000 pour *Ixodes*, 6000 pour *Dermacentor* et plus de 15 000 pour *Amblyomma*.
2. la larve : Qui n'a que 3 paires de pattes, a besoin d'un premier repas sanguin, puis tombe au sol pour muer.
3. la nymphe : qui est octopode comme l'adulte mais sans orifice génital, a besoin d'un 2<sup>e</sup> repas sanguin avant de se laisser tomber au sol pour muer.
4. l'adulte : A ce stade les 2 sexes ont une morphologie distincte. Le mâle possède un écusson dorsal rigide alors que la femelle le tégument est généralement souple pour se distendre lors du repas sanguin nécessaire à l'ovulation.

La tique peut vivre plusieurs années. Son organisme peut supporter des périodes sans nourriture de plusieurs mois. Les mâles une fois atteint l'âge adulte ne se fixent sur leurs hôtes que pour rechercher les femelles. L'accouplement se fait lorsque la tique est fixée sur son hôte, parfois au sol après que la tique gorgée de sang se laisse tomber. Le mâle meurt après l'accouplement. La femelle meurt après avoir expulsé ses œufs [4].

## Les morsures de tiques

La tique attend un hôte pour s'y accrocher. La phase de quête se fait sur les brins d'herbe, et parfois à même la terre ou sur les brindilles des nids et terriers pour certaines espèces. Les organes de Haller au niveau de ses pattes antérieures lui permettent de détecter le passage d'une proie [4].

Une fois sur l'hôte, la tique cherche un endroit propice pour percer la peau à l'aide des chélicères qu'elle déploie et le rostre qu'elle enfonce progressivement. Aidé par la sécrétion d'enzymes salivaires (protéases) qui provoquent une cytolysse, il se forme une poche ou chambre de cytolysse. La morsure est indolore grâce aux substances salivaires anesthésiantes. En quelques heures le son rostre bachelé est enfoncé. Il est consolidé par

une colle biologique « *cément* » (ou « *manchon hyalin* »); cette colle la fixe très fortement au derme. Ainsi fixée, elle peut, pendant toute la durée de son repas, aspirer le mélange hémato-lymphatique et réinjecter de la salive de manière pour empêcher sa coagulation et agrandir la poche ainsi creusée. Durant ce temps, la tique injecte dans sa salive un mélange de molécules qui affaiblissent localement l'immunité de l'hôte et insensibilisent le système nerveux pour empêcher toute douleur ou prurit qui risque de perturber son repas. Le volume de salive injecté pendant son attachement à l'hôte est parfois égal voir supérieur au volume de sang aspiré [4].

### Les réactions aux morsures de tiques

Les réactions peuvent être de type immédiat ou retardé.

Les réactions immédiates sont le plus souvent bénignes à type d'érythème prurigineux au niveau du site de piqûre, après extraction de la tique. Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'anaphylaxies contemporaines à la morsure ou après extraction de la tique dans un délai de quelques minutes à quelques heures après [5-7]. Dans le cas des anaphylaxies retardées après morsure de tique, l'anaphylaxie à la tique pourrait être remise en question à la lumière des nouvelles données [8].

La salive de tique contient plusieurs amines vaso-actives, des protéases et des neurotoxines. Peu d'allergènes ont été identifiés dans la salive de tique. Dans la salive d'*Ixodes ricinus*, un allergène majeur Ixo r 2 a été identifié [9]. C'est une protéine analogue au Der p 2 de l'acarien. Dans *Ixodesscapularis*, une tropomyosine a été identifiée (Ixo sc 7) [10]. Les patients ayant subi des morsures de tiques produisent des IgG contre des glycoprotéines salivaires et parfois des IgE [11]. Le rôle des IgG anti-carbohydate dans les manifestations d'anaphylaxies sans IgE détectable demeure possible, comme cela a été rapporté pour d'autres carbohydates (inuline, dextran) [12, 13].

### L'allergie aux viandes de mammifères

Elle est dans l'ensemble peu fréquente (2% des déclarations au réseau d'allergo-vigilance). La sensibilisation à la viande de bœuf est certainement la plus fréquente car souvent associée à une allergie aux protéines de lait de vache [14]. D'autres viandes comme le mouton, la chèvre peuvent réagir par des réactions croisées. L'albumine bovine et les IgG sont des allergènes majeurs [15]. Les réactions d'anaphylaxie à la viande de porc sont de plus en plus rapportées. Elles apparaissent après consommation d'abats (rognons), mais aussi de viande et de charcuterie. Un cas d'anaphylaxie mortelle à la viande de

sanglier a été rapporté [16]. Une réactivité aux allergènes de chat est souvent retrouvée chez ces patients. Cette forme d'allergie alimentaire a été décrite en 1994 par Drouet *et al.* [17-18] sous le nom de syndrome porc-chat. L'allergène impliqué dans ce type de réaction croisée est l'albumine.

### Anaphylaxies retardées récidivantes aux viandes rouges

Une forme particulière d'anaphylaxie retardée par allergie aux viandes rouges de mammifères (bœuf, mouton, porc) a été décrite en 2008 aux Etats-Unis et en 2009 en Europe. Il s'agit d'une forme nouvellement identifiée d'anaphylaxie caractérisée par la survenue d'anaphylaxie 3 à 6h après l'ingestion de viandes rouges (bœuf, mouton, porc). C'est la coïncidence de l'apparition simultanée d'anaphylaxie à la première administration de Cetuximab (Erbitux – Laboratoires GSK) chez des patients américains vivant dans certains états (Virginie, Caroline du Nord, Tennessee, Arkansas et Missouri) et une prévalence anormalement élevée d'allergie retardée aux viandes rouges qui a permis de faire le lien entre ces 2 situations et d'en apporter l'explication [19, 20]. Dans les 2 cas les patients ont développé des IgE anti-alpha-1,3-galactose (communément appelé anti- $\alpha$ -Gal) comme cela a été montré les patients australiens [21]. L'anticorps monoclonal Cetuximab exprime l'alpha-1,3-galactose [8]. La forte prévalence de tiques *Amblyomma americanum* et *Dermacentor variabilis* dans les régions où ont été constatées ces anaphylaxies aux viandes pour expliquer l'apparition des IgE anti- $\alpha$ -Gal chez les patients ayant été piqués par ces tiques. Ce sucre est absent de la surface des cellules humaines et de primates, mais présent sur toutes les cellules des autres mammifères. Il est impliqué dans le rejet des xénogreffes car il y a chez l'homme des IgM, IgG et IgA naturels anti-alpha-1,3-galactose fabriqués au contact de bactéries Gram négatifs du tube digestif [22, 23].

### Conclusion

L'allergie anaphylactique aux tiques est très rare, contrairement aux réactions cutanées locales surtout retardées. Les allergènes de tiques sont peu connus. Il s'agit de glycoprotéines et autres amines vaso-actives d'origine salivaires injectées par le parasite pour faciliter son repas sanguin. Depuis 2009, le lien a été établi entre les anaphylaxies à début retardé aux viandes rouges de mammifères et la présence d'IgE anti- $\alpha$ -Gal chez les patients ayant subi des morsures de tiques. D'autres études sont nécessaires pour comprendre pourquoi certains patients développent ces anticorps.

## Références

- 1 - Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *The Lancet*. 2001;358:16-8.
- 2 - Brunet JL. Piqûres d'insectes et voyages. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;18:204-13.
- 3 - Ledent C, Tellings JC, Mairesse M. Anaphylaxie nocturne. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:368-70.
- 4 - Melhorn H. Encyclopedic reference of parasitology. Chapitre : Ticks. 2<sup>nd</sup> Ed. Springer, Berlin 2008.
- 5 - Brown AFT, Hamilton DL. Tick bite anaphylaxis. *J Accid Emerg Med* 1998;15:111-3.
- 6 - Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Kanny G *et al*. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Pt 1):144-5.
- 7 - Fernandez-Soto P *et al*. *Ann Trop Med Parasitol* 2001
- 8 - Commins SP, Platts-Mills TAE. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:652-7.
- 9 - Horackova J, Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L. Der-p2 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergen-like protein from the hard tick *Ixodes ricinus* - a novel member of ML (MD-2-related lipid-recognition) domain protein family. *Parasitology* 2010;137:1139-49.
- 10 - Mans BJ, Louw AI, Neitz AWH. The major tick salivary gland proteins and toxins from the soft tick, *Ornithodoros savignyi*, are part of the tick lipocalin family: Implications for the origins of tick toxicoses. *Mol Biol Evol* 2003;20:1158-67.
- 11 - Fernández-Soto P, Dávila I, Laffond E *et al*. Tick-bite-induced anaphylaxis in Spain. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:97-103.
- 12 - Franck P, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Kanny G. Anaphylactic reaction to inulin: first identification of specific IgEs to an inulin protein compound. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:155-8.
- 13 - Novadzka IM, Rosa'rioa N, ZanonibG *et al*. Hypersensitivity reactions following measles-mumps-rubella vaccine and dextran-specific IgG response. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2010 (sous presse).
- 14 - Drouet M. Allergènes des viandes. *Rev Fr Allergol* 2009;49:160-5.
- 15 - Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M *et al*. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy* 2000;55:348-54.
- 16 - Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J *et al*. Anaphylaxie mortelle après ingestion de sanglier chez un patient porteur du syndrome porc-chat. *Allergie Immunol (Paris)* 2001;33:163-5.
- 17 - Drouet M, Boutet S, Lauret M-G *et al*. Le syndrome porc-chat ou l'allergie croisé entre viande de porc et épithélia de chat (1<sup>e</sup> partie). *Allergie Immunol (Paris)* 1994;26:166-72.
- 18 - Sabbah A, LAuret M-G, Chène J *et al*. Le syndrome porc-chat ou l'allergie croisé entre viande de porc et épithélia de chat (2<sup>e</sup> partie). *Allergie Immunol (Paris)* 1994;26:173-80.
- 19 - O'Neil BH, Allen R, Stinchcombe TE *et al*. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-8.
- 20 - Chung CH, Mirakhor B, Chan E *et al*. Cetuximab induced anaphylaxis and IgE specific for alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
- 21 - Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR *et al*. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *MJA* 2009;190:510-1.
- 22 - Bauman BC, Forte P, Hawley RJ *et al*. Lack of galactose-alpha-1,3-galactose expression on porcine endothelial cells prevent complement-induced lysis but not direct xenogenic NK cytotoxicity. *J Immunol* 2004;172:6460-7.
- 23 - Hamadeh R, Galili U, Zhou P, Griffis JM. Anti- $\alpha$ -galactosyl immunoglobulin A (IgA), IgG and gM in human secretions. *Clin Diag Lab Immunol* 1995;2:125-31.

## Le saviez-vous ?

**Allergènes moléculaires :** En 2010, 84 allergènes moléculaires sont disponibles chez Phadia pour les dosages unitaires d'IgE spécifiques contre 103 pour la bio-puce ISAC. Cette dernière offre en plus 36 allergènes non disponibles en dosage unitaires et inversement 17 allergènes disponibles en dosage unitaires ne sont pas présents sur celle-ci. Des allergènes relativement importants comme Ara h 9, Ole e 7, Hev b 6.01, Hev b 9, Hev b 11, Ves v 5, Pol d 5 sont absents de la bio-puce. Une nouvelle version ISACv2 comportant 125 (à 130) allergènes sera bientôt disponible.

**OPTIGEN<sup>®</sup>** (Hitachi) est le nom de la nouvelle pipette qui remplacera le CLA (distribué en France par BMD) et qui avait été conçu en 1984 par la société américaine MAST Immunosystems Inc. Comme le CLA, Optigen<sup>®</sup> utilisera des extraits allergéniques totaux. Dans cette nouvelle pipette les fils ont été remplacés par des micro-cupules sur lesquelles seront adsorbés les allergènes. Ses concepteurs espèrent ainsi remédier à certains inconvénients dont souffre le CLA (fixations non spécifiques, effet de bord...). Cela ne changera, cependant rien à l'interprétation parfois difficile lorsqu'il y a de multiples positivités liées à des réactivités croisées ou des IgE anti-glycannes. Optigen<sup>®</sup> a été présenté en juin à Londres et sera bientôt disponible en Europe.

# CIAB

Club  
d'Immuno-  
Allergologie  
Biologique

## Demande d'adhésion

Président : Dr H Chabane  
Secrétaire Général : Dr J de Loye  
Trésorière : Dr E Leriche  
Association loi 1901, n° 2158 JO du 10 mars 2001

Monsieur le Président,

Je soussigné(e) : Mr, Mme, Pr., Dr    Nom .....

Prénom(s) .....

né(e) : le ..... à .....

Adresse personnelle : .....

Code postal ..... Ville .....

Pays.....

Adresse professionnelle .....

Code postal ..... Ville .....

Pays.....

Tel ..... Fax .....

E-mail : ..... @ .....

Fonction actuelle : .....

Mode d'exercice :     hospitalier     libéral     autre : .....

souhaite adhérer au **Club d'Immuno-Allergologie Biologique**, au titre de :

membre actif     membre associé     membre correspondant

Je vous prie de trouver ci-joint, un chèque de cotisation annuelle de 35,00 €, à l'ordre du **CIAB**.

Signature :

Adresser la demande d'adhésion au Dr Eliane Leriche, Trésorière du CIAB, 17 rue René Cassin, 77400 Saint-Thibault-des-Vignes. Elle sera examinée conformément aux statuts de l'association, par le Conseil d'Administration qui prononcera l'adhésion au Club d'Immuno-Allergologie Biologique. Vous recevrez à l'adresse indiquée, le reçu de la cotisation annuelle, la carte de membre valable pour une année, et toutes les informations, invitations et convocations relatives aux Assemblées Générales ordinaires et extra-ordinaires et appel de renouvellement de cotisation annuelle.

(1) Rayer la mention inutile, (2) cocher la case correspondante, (3) sauf membres correspondants

Conformément à la "loi Informatique et Libertés" n° 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n° 2004-8 de 6 août 2004, vous disposez d'un droit de rectification des données nominatives vous concernant, auprès du CIAB.

## PRINCIPAUX CONGRES - 2010

### **GERDA 31<sup>e</sup> Cours d'Actualisation en Dermo-Allergologie et X<sup>e</sup> Congrès de l'European Society of Contact Dermatitis.**

**15-18 septembre 2010 – Strasbourg, France**  
Contact : ESCD-GERDA 2010 MCI France –  
MCI - 24, rue Chauchat , 75009 Paris  
Tél. : + 33 (0) 1 53 85 82 60  
Fax : + 33 (0) 1 53 85 82 83  
E-mail : [info@escd-gerda2010.com](mailto:info@escd-gerda2010.com)  
Internet : <http://www.escd-gerda.com/>

### **ERS 2010**

18<sup>th</sup> congress of the European Respiratory Society  
**18-22 septembre 2010, Barcelone, Espagne**  
Contact : ERS 2010 c/o K.I.T. Group GmbH  
Association & Conference Management  
Kurfürstendamm 71, 10709 Berlin Germany  
Tel. : +49 (0) 30 246 032 20  
Fax : +49 (0) 30 246 032 00  
E-mail : [ers2010registration@kit-group.org](mailto:ers2010registration@kit-group.org)  
Internet : <http://www.erscongress2010.org/>

### **Les Respirations 2010**

**8-9 octobre 2010, Engien-les-Bains, France**  
Contact : **Leave Your Mark**  
1, rue Véron - BP 114 - 94140 Alfortville  
Tél. : +33(0) 172 04 1000  
Fax : +33(0) 172 04 1001  
E-mail : [jon@lymthedog.com](mailto:jon@lymthedog.com)  
Internet : <http://www.lesrespirations.com>

### **GTFORCAL/ANAFORCAL**

IX<sup>e</sup> Rencontres Francophones de FMC en Allergologie  
**13-16 octobre 2010 – Tunis-Gamarrh, Tunisie**  
Contact : Millelima Travel,  
9, rue Jerusalem - Appt "9" - 1002 Tunis – Belvédère  
Tél. : +216 71 28 23 24  
Fax : +216 71 28 24 82  
E-mail : [fmc@millesimaevents.com](mailto:fmc@millesimaevents.com)  
Sce de Pneumologie Allergologie - CHU la Rabta  
Tel : +216 71 564 724 / +216 71 578 983  
E-mail : [info@stmra.com](mailto:info@stmra.com)  
Internet : <http://www.stmra.com>

### **4<sup>th</sup> EuPA Meeting**

European Proteomics Association  
**23-27 octobre 2010, Estoril, Portugal**  
Contact : Maria De Jesus, ABREU agency  
Tel : +351 214156124  
E-mail : [mbacalhau.lisboa@abreu.pt](mailto:mbacalhau.lisboa@abreu.pt)  
Internat : <http://eupa2010.fc.ul.pt/>

### **ISMA 2010**

4<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Allergology,  
**29-31 octobre 2010, Munich, Allemagne**  
Contact : Interplan Congress, Meeting & Event  
Management AG. Landsberger Str. 155  
80687 München, Germany  
Tel. : +49 89 54 82 34 13  
Fax : +49 89 54 82 34 44  
E-mail : [info@eaaci-isma2010.com](mailto:info@eaaci-isma2010.com)  
Internet : <http://www.eaaci-isma2010.com/>

### **JIB 2010**

55<sup>e</sup> Journées Internationales de Biologie  
**2-5 novembre 2010, La Défense, France**  
Contact : Syndicat des Biologistes  
11, rue de Fleurus 75006 Paris  
Tel. : +33 (0) 1 53 63 85 00  
Fax : +33 (0) 1 53 63 85 01  
E-mail : [info@sdbio.fr](mailto:info@sdbio.fr)  
Internet : <http://www.jib-sdbio.fr/>

### **CFP2A**

6<sup>e</sup> Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et  
d'Allergologie  
**18-20 novembre 2010 – Paris, France**  
Contact : Sylvie Canobbio, Service de Pneumologie et  
Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker – Enfants  
Malades, 149, rue de Sèvres - 75743 - Paris cedex 15  
Tél. : 01 44 38 16 24  
Fax : 01 44 38 17 40  
E-mail : [sylvie.canobbio@nck.aphp.fr](mailto:sylvie.canobbio@nck.aphp.fr)  
Internet : <http://www.sp2a.fr/calendrier.php>

### **ACAAI 2010**

American College of Allergy, Asthma & Immunology  
**11-16 novembre 2010, Phenix AZ, USA**  
Contact : ACAAI Executive Office  
85 West Algonquin Road, Suite 550 -  
Arlington Heights IL 60005, USA  
Tél. : +1 847 4271200 –  
Fax : +1 847 4271294  
E-mail : [meetings@acaai.org](mailto:meetings@acaai.org)  
Internet : <http://www.acaai.org>

### **RNSA**

Journées Scientifiques du Réseau National de  
Surveillance Aérobiologique  
**3-4 décembre 2010, Nîmes – France**  
Réseau National de Surveillance Aérobiologique  
Chemin des Gardes – 69610 St Genis l'Argentière  
Tel. : 04 74 26 19 48  
Fax : 04 74 26 16 33  
E-mail : [rnsa@rnsa.fr](mailto:rnsa@rnsa.fr)  
Inscription : <http://pollens.fr/accueil.php>

### **WAO**

International Scientific Conference  
**5-8 décembre 2010, Dubai, Emirats Arabes Unis**  
Contact : WAO 555 East Wells street, suite 1100  
Milwaukee, WI 53202, USA  
Tel. : +1 414 276 17 91  
Fax : +1 414 276 33 49  
E-mail : [WISC2010registration@worldallergy.org](mailto:WISC2010registration@worldallergy.org)  
Internet : <http://www.worldallergy.org/>

# Le diagnostic clinique allergologique en 2010, justification et/ou mise en cause ?

Jacques Gayraud

Pneumo-Allergologue, 5bis Chemin de l'Ormeau – 65000 Tarbes

[j.gayraud@orange.fr](mailto:j.gayraud@orange.fr)

L'Allergologie est une discipline médicale clinique par essence et par excellence.

- Par essence du fait de la variété des manifestations potentiellement en lien avec le ou les réactions allergiques.
- Par excellence puisque tout part de la clinique (symptômes allergiques d'appel) pour revenir à la preuve diagnostique clinique que représente le test de provocation allergénique (« gold standard » du diagnostic allergologique positif).

En s'appuyant sur l'histoire clinique de Sandrine, jeune fille au terrain atopique « épanoui », nous cheminerons dans les méandres du diagnostic *in vivo* de l'allergie.

L'eczéma de Sandrine relève-t-il d'une allergie retardée de contact, d'une allergie alimentaire IgE ou non IgE-dépendante ou accompagne-t-il une infection mycosique latente ?

Sandrine souffre d'une réaction croisée pollinose de bétulacées – allergie alimentaire aux rosacées mais cela suffit-il à expliquer l'œdème laryngé qu'elle a présenté à sa dernière consommation de confiture de prune ?

Les mois de mai et juin sont un enfer pour elle tellement sa rhinoconjonctivite est invalidante et altère sa qualité de vie. Quelle désensibilisation spécifique lui proposer quand ses tests cutanés sont positifs aux pollens de graminées, pollens de peuplier mais aussi à la moisissure *Cladosporium* ? A chaque étape de la démarche diagnostique, le cadre et les limites des outils mis à sa disposition seront discutés : limites liées aux conditions professionnelles, limites liées aux textes de Loi ou encore aux exigences restrictives de la standardisation des allergènes.

La complémentarité sera soulignée chaque fois que nécessaire avec la biologie et en particulier le dosage des IgE spécifiques, et plus précisément les IgE spécifiques d'allergènes recombinants. Mais, attention aux dérives :

- Dérive d'une allergologie restreinte et biaisée car fondée sur le seul diagnostic biologique.
- Dérive d'une allergologie « dogmatique » définie comme « toute IgE-dépendante ».

En 2010, l'allergologie doit rester une discipline médicale éminemment clinique,

- Que les contraintes soient universitaires en l'absence en France d'un enseignement suffisant et en l'absence d'une spécialité à part entière pour cette discipline,
- Que les contraintes soient politiques face à l'absence de reconnaissance professionnelle des allergologues ou à l'insuffisance de la tarification des actes d'allergologie,
- Que les contraintes soient professionnelles avec un trop petit nombre d'allergologues exerçant en milieu hospitalier privé ou public,
- Que les contraintes soient légales en particulier avec les conséquences du décret sur les APSI paru en février 2004,
- Etc ...

Les praticiens, cliniciens de l'allergologie, doivent rester vigilants et s'obliger à une pratique fondée sur l'éthique clinique, il en va de l'avenir de leur profession.

## Bibliographie :

- 1 - CCAM des actes techniques – Site de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- 2 - CIM 10 – Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Edition CIM 10, 2010. OMS– Genève.
- 3 - Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD *et al.* New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113: 651–7.
- 4 - Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:101-8.
- 5 - Gerez IF, Shek LP, Chung HH, Lee BW. Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med J.* 2010;51:4-9.
- 6 - Lipozencić J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:38-44.
- 7 - Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:155-64.

# Diagnostic biologique d'allergie : Quelle évolution ?

Joana Vitte

Laboratoire d'Immunologie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Université Aix-Marseille 2  
Hôpital de la Conception, 147 bd Baille, 13005 Marseille  
[jvitte@ap-hm.fr](mailto:jvitte@ap-hm.fr)

**Les années 1960-1970** : La naissance de la biologie de l'allergie correspond probablement à l'année 1968, avec la reconnaissance d'une nouvelle classe d'immunoglobulines, les IgE, grâce aux travaux de trois laboratoires.<sup>1</sup> Néanmoins, la présence dans le sérum des patients allergiques de facteurs capables de transférer passivement les symptômes allergiques était connue depuis 1921 par les travaux de Prausnitz et Küstner<sup>2</sup> et les tests de dégranulation des basophiles étaient proposés depuis le début des années 1960.<sup>3,4</sup>

Après les temps héroïques de la mise au point du RAST (Radio-Allergo-Sorbent Test), la biologie rejoignait les tests cutanés et les tests de provocation dans la maigre panoplie des outils de diagnostic et de suivi allergologique.

**Dans les années 1990**, un travail de fourmi a été réalisé par les industriels pour la standardisation, les couplages et la mise à disposition de nouveaux allergènes. Les efforts des biologistes (méthodologie, innovation) et des cliniciens (pertinence des extraits, valeurs diagnostique et pronostique des résultats biologiques) ont donné à la biologie de l'allergie un rôle incontesté, bien que de seconde intention, pour les cas où les tests cutanés n'apportaient pas la réponse.<sup>5-7</sup>

**Les années 2000** ont vu arriver des améliorations techniques spectaculaires : apparition des protéines recombinantes parmi les couplages d'IgE de routine, miniaturisation des dosages jusqu'à la biopuce, amélioration des tests d'activation cellulaire.<sup>8-10</sup> En 2010, des dizaines de protéines, avec leurs homologues, leurs réactions croisées, leurs effets cliniques, leur variabilité intrinsèque associée à celle des individus les rencontrant, sont devenues les compagnons de l'allergologue, biologiste ou clinicien. Et cette fois, l'accès à l'information passe exclusivement par la biologie. Feuilletons rapidement l'album de famille des nouveaux tests biologiques.

Les IgE contre les protéines individuelles, recombinantes ou purifiées, permettent de réduire bon nombre d'allergies croisées à l'immunisation contre une seule famille de protéines. Mieux, le plus souvent le degré de gravité et l'évolution de la maladie allergique peuvent être évaluées en fonction du profil moléculaire ainsi obtenu.

Lorsque la recherche de ces IgE s'effectue sur une biopuce, nous obtenons 103 dosages avec 20 µL de sérum. Exploit technique, puisque les méthodes classiques demandent jusqu'à 200 µL pour un dosage ; exploit biologique, puisque les connais-

ces du biologiste resteront encore longtemps le meilleur logiciel d'intégration des résultats ; exploit clinique, puisque la pertinence d'une recherche aussi large face à la symptomatologie du patient est à déterminer au cas par cas ; et enfin, exploit pédagogique, puisque le patient doit être informé de ses résultats et les comprendre.

**Les tests cellulaires** : Malgré la sensibilité des recherches d'IgE sériques, celles-ci restent parfois indétectables. Les tests cellulaires, véritables provocations *ex vivo*, sont alors à discuter. Chacune des populations de leucocytes circulants peut apporter des informations pertinentes, là encore le dialogue clinicien-biologiste étant déterminant pour le choix de la « bonne cellule » et de la « bonne molécule » à explorer. Basophiles, éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes, méthodes immédiates ou avec culture *in vitro*, molécules de surface ou produits de sécrétion, nous voilà devant un nouveau puzzle. Ces tests, délicats à réaliser car nécessitant des prélèvements frais et des équipements lourds, peuvent confirmer ou suivre non seulement des réactions d'hypersensibilité immédiate, mais aussi des réactions retardées impliquant des lymphocytes T, des réactions impliquant les éosinophiles, voire des réactions à neutrophiles.

**La biologie moléculaire** : Elle a fait son entrée par la porte de la dermatite atopique avec le déficit en filaggrine ? Certains, dont Stephen Holgate, préconisent l'analyse génétique des patients allergiques, informative non seulement sur le plan de la susceptibilité, mais aussi du point de vue du diagnostic, de l'évolution et du choix thérapeutique.<sup>11</sup>

Cette véritable révolution dans la biologie de l'allergie oblige les praticiens, en clinique comme au laboratoire, à raisonner sur un mode collégial. Tout, de la démarche diagnostique à l'éducation du patient, en passant bien entendu par les choix thérapeutiques, se reconstruit.

**Le partenariat** : Le biologiste peut et doit fonctionner en tandem, voire en couple, avec l'allergologue clinicien. Mieux, le travail de l'un et de l'autre se décloisonne : des groupes d'intérêt se constituent, des réseaux d'échanges se forment, des rencontres multidisciplinaires s'organisent. Citons ici le groupe d'intérêt en allergologie moléculaire, initié par le Pr. Gabrielle Pauli et le Cercle d'Investigation Clinique et Biologique en Allergie Alimentaire (CICBAA), animé depuis 1993 par le Pr Denise-Anne Moneret-Vautrin. De même, le Congrès Francophone d'Allergologie est devenu, depuis sa création en 2006, le troisième congrès mondial d'allergologie en

termes de fréquentation. Plus modestement mais de grand intérêt pour la pratique biologique, le Réseau d'Allergologie Biologique Hospitalière a été mis en place au cours de cette année. Enfin, le Club d'Immuno-Allergologie Biologique créé depuis 2000 et conduit par le Dr Habib Chabane est à l'origine de notre rencontre de ce jour et j'exprime ici mes remerciements.

## Références

- 1 - Bennich H, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. Bull World Health Org 1968; 38:151-2 (cité par Stanworth DR. The discovery of IgE. Allergy 2003;48:67-71).
- 2 - Prausnitz C, Küstner H. Studien über Überempfindlichkeit. Centralb Bakterial 1 Abt Orig 1921; 86:160-9 (cité par Cohen SG, Zelaya-Quesada M. Prausnitz and Kustner phenomenon: the P-K reaction. J Allergy Clin Immunol 2004;114:705-10).
- 3 - Shelley WB, Juhlin L. Degranulation of the basophil in man induced by alimentary lipemia. Trans Assoc Am Physicians 1961;74:118-33.
- 4 - Juhlin L, Westphal O. Degranulation of basophil leukocytes in a case of milk allergy. Acta Derm Venereol 1962;42:273-9.
- 5 - van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O *et al.* The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. Allergy 2008;63:310-26.
- 6 - Bousquet J, Chané P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. J Allergy Clin Immunol 1990;85:1039-43.
- 7 - Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.
- 8 - Valenta R, Kraft D. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic diseases. Curr Opin Immunol 1995;7:751-6.
- 9 - Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D *et al.* Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. Clin Exp Allergol 2003;33:7-13.
- 10 - de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M *et al.* Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. Int Arch All Immunol 2008;146:177-89.
- 11 - Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S81-94.

---

## In memoriam



*« Je vais à l'essentiel, les simagrées ça ne m'intéresse pas ; sobriété, efficacité, voilà mes objectifs. »*

Franz Marrache est né à Casablanca le 7 décembre 1928 au sein de la communauté juive marocaine. Ses origines détermineront chez lui ses qualités

d'accueil, d'ouverture mais aussi de battant. Elève brillant, autant littéraire que philosophe ou scientifique, à 18 ans il « débarque » à Paris pour entamer ses études de médecine.

Son objectif, devenir médecin de campagne, est atteint en 1956 il quand il s'installe à Arrou (Eure & Loire). Mais, l'hôpital, l'université lui manquent et en 1961 il revient vers Paris. Il transfère son cabinet dans le quartier populaire de Villeneuve le Roi où il accouchera, soignera et reconfortera ses patients jusqu'en 1978. Très vite il reprend un pied au CHU dans le service du Pr. Chrétien en Médecine Interne – Pneumologie. A 40 ans, il change de cap et débute sa formation en allergologie. Elève du Pr. Wolfrom, il ouvre son cabinet d'allergologie à Villeneuve-le-Roi en 1979.

« Jeune allergologue », les années 80-90 vont lui donner l'occasion de s'épanouir dans la FMC. Aux premières heures de l'UNAFORMEC, il crée en Île de France, pour les allergologues, la première Association Régionale de Formation Continue en Allergologie (AREFORCAL 77-91-94). En 1980/81, l'ANAFORCAL, fédération nationale des associations de formation continue en allergologie voit le jour. Les journées lyonnaises de l'ANAFORCAL en 1989 lui permettront de jeter les bases du CEF-CAP (Comité Européen de Forma-

tion Continue des Allergologues Praticiens). Avec le soutien du Pr. Dry, président de la Société Française d'Allergologie Immunologie Clinique et du Pr. Sergio Bonini, secrétaire de l'Académie Européenne d'Allergologie Immunologie Clinique, il préside en 1990 la première assemblée du CEF-CAP, lequel intégrera le comité de la spécialité de l'EAACI à la fin des années 90. Enfin son rêve est en marche : la dynamique d'une FMC en ligne accréditée est sur les rails et devrait être fonctionnelle d'ici à la fin 2010.

Depuis 2004, en coopération étroite avec le Pr. Claude Molina, il rédige mensuellement les ABA (Actualités Bibliographiques en Allergologie) diffusées aux allergologues et dont des extraits ont déjà été publiés dans la revue du CIAB. Traduites en anglais les ABA sont diffusées sur les sites du CEF-CAP et celui de l'EAACI.

Cet homme, hors du commun, nous a quitté le 26 juin 2010. Son humanité, son sens de l'enseignement, son amour de l'autre et de l'homme nous ont marqués. Nous perdons un philosophe et un humaniste, un visionnaire, pertinent et impertinent et toujours avec un sens approprié de l'humour.

Notre seule consolation et devoir envers toi sera de faire vivre et grandir les projets que tu nous as confiés.

Merci pour tout ce que tu as donné.

**Jacques Gayraud**

## Analyse bibliographique\*

Dédiée à **Franz Marrache** *In memoriam*

### Comparaison entre prick-tests cutanés et IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie aux acariens

*Jung YG et al. Comparison of the skin-prick test and Phadia ImmunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy. Am J Rhinol Allergy 2010;24:226-9.*

Un groupe d'ORL sud-coréens rappelant qu'il existe chez certains patients une discordance entre prick-tests cutanés et IgE spécifiques (Phadia ImmunoCap), eut l'idée chez 692 sujets atteints de rhinite allergique aux acariens, de comparer les 2 types d'examen et d'interpréter les résultats en fonction de l'âge pour en tirer les conséquences pratiques.

Chez 336 patients âgés de moins de 50 ans, allergiques à *D. pteronyssinus*, les prick-tests se sont révélés plus utiles que les IgE spécifiques pour détecter l'allergie ( $p \leq 0.0001$ ) ; alors que pour les 350 allergiques à *D. farinae*, les IgE spécifiques étaient les plus fiables dans tous les groupes d'âge. Toutefois, chez ces sujets les prick-tests étaient moins utiles chez les patients de plus de 30 ans ( $p \leq 0,0001$ ).

Comme il fallait s'y attendre, mais il est réconfortant d'en avoir la preuve scientifique et statistique, il est recommandé pour le diagnostic, d'utiliser chez les sujets de 50 ans et plus, les IgE spécifiques, plutôt que les prick-tests cutanés, alors que les prick-tests sont conseillés en premier choix chez les moins de 30 ans.

Dans le même ordre d'idées, attirons l'attention sur la publication récente de la Task Force de l'académie américaine d'allergie (*Hamilton RG. Human IgE antibody serology. JACI 2010;12633-8*) qui signale un des variations de l'ordre de 15%, entre les résultats des différents procédés de détection des IgE spécifiques, disponibles aux USA (Phadia, Siemens, Hycor). C'est dire qu'à l'avenir, il ne faudra pas se contenter d'un seul résultat biologique, mais obtenir des précisions sur le type de test et sur plusieurs autres paramètres : entre autres, la concentration de ces anticorps, le rapport IgE spécifiques/IgE totales, la spécificité des épitopes, tous facteurs qui peuvent conditionner l'expression clinique.

### Prédiction des effets secondaires de l'immunothérapie au venin d'hyménoptères (IVH)

*Rueff F et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. JACI 2010;126:105-111.*

Une importante étude multicentrique germano-italo-franco-suisse avec la collaboration du Pr. Wütrich (Zurich) rappelle que l'IVH initiée dans les années 80 et dont l'efficacité n'est plus à discuter, est émaillée d'effets secondaires dont certains sont sévères et peuvent entraîner des soins d'urgence.

Le but de cette étude qui a porté sur 680 patients, est d'évaluer l'intérêt de la concentration sérique initiale en tryptase et les différents paramètres cliniques usuels lors de la mise en route du traitement, pour tenter de prévoir la fréquence de ces réactions graves : à savoir le type d'IVH (accélérée ou traditionnelle), l'âge du patient, son sexe, l'insecte responsable (abeille ou guêpe), l'importance de la réaction à sa piqûre, une médication cardio-vasculaire associée, les IgE spécifiques au venin. Tous ces facteurs ont été soumis à une évaluation statistique détaillée.

Chez 47 patients, soit 8,4%, une intervention d'urgence a été nécessaire au cours de l'IVH. La fréquence d'intervention était significativement corrélée à la concentration de tryptase sérique. La valeur prédictive de la tryptase est plus marquée pour l'immunothérapie au venin de guêpe qu'au venin d'abeille. Toutefois, l'autre facteur le plus important, significativement associé à la sévérité des effets secondaires est l'allergie au venin d'abeille.

En conclusion, avant une immunothérapie au venin de guêpe, il faut mesurer la concentration sérique de tryptase. Si elle est élevée, elle permet d'identifier les patients à haut risque d'effets secondaires. Mais, il faut aussi, surveiller attentivement les patients soumis à une immunothérapie au venin d'abeille.

## Urgences asthmatiques pédiatriques et pollution atmosphérique

Strickland M et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *AJRCCM* 2010;182:307-16.

On sait depuis de nombreuses années que certains polluants atmosphériques sont responsables d'exacerbations d'asthme chez l'enfant. Ce qu'apporte cette nouvelle enquête effectuée par plusieurs équipes de l'université d'Atlanta aux USA, c'est qu'elle essaie de préciser le délai entre la concentration de polluants et les symptômes, en colligeant les consultations et/ou admissions d'enfants asthmatiques aux urgences, d'identifier le ou les principaux polluants responsables, d'en mesurer leur niveau et d'apprécier l'effet dose-réponse.

Ainsi, ont été recensés dans la période 1993-2004, 91386 admissions ou consultations d'enfants de 5 à 17 ans dans 41 hôpitaux de la région d'Atlanta. Durant cette période, ont été mesurées, par moniteurs urbains, les concentrations de polluants gazeux et particulaires avec des coefficients adaptés à la saison chaude (de mai à octobre) et la saison froide (novembre à avril).

L'étude montre que l'Ozone d'une part et les polluants primaires du trafic automobile (SO<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, CO) d'autre part, sont directement associés et de façon indépendante, aux consultations et hospitalisations d'urgence d'enfants asthmatiques. Leurs effets sont les plus évidents le jour même de leur présence dans l'atmosphère ambiante, et même lorsqu'ils sont en faible concentration.

Selon cette étude, ces polluants sont nocifs chez l'enfant asthmatique et à court terme, même à faible concentration. C'est une notion importante à prendre en considération par les responsables de santé publique et les praticiens.

Ce rôle néfaste de l'Ozone est d'ailleurs signalé, dans la même revue (*Stafoggia M et al. AJRCCM* 2010;182:376-84) cette fois chez les sujets âgés et vulnérables (de sexe féminin, diabétiques) par une équipe italienne interrégionale, qui révèle dans ce type de population, un excès de mortalité surtout de cause respiratoire ou cardiaque

## Sensibilisation IgE à *Aspergillus* et fonction respiratoire chez l'asthmatique

Fairs A et al. IgE Sensitisation to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *AJRCCM* 2010;16 July (sous presse)

L'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), complication fréquente des asthmes anciens, faisant intervenir hypersensibilité à IgE et à anticorps précipitants est une entité bien connue, mais on connaît mal toutes les conséquences biologiques et cliniques de la colonisation des voies aériennes de l'asthmatique par *Aspergillus*.

Une équipe anglaise de Leicester a étudié 79 sujets asthmatiques répartis en 3 groupes : un groupe sensibilisé à IgE (tests cutanés  $\geq 3$  mm et IgE  $\geq 0,35$  kU/l), un groupe sensibilisé uniquement à IgG et un groupe non sensibilisé et 14 sujets témoins sains. La culture d'expectoration chez tous ces patients, à la recherche d'*Aspergillus* est comparée aux données cliniques.

La culture est positive chez 40 sujets du 1<sup>er</sup> groupe à IgE (63%), chez 13 du 2<sup>ème</sup> groupe à IgG (39%), chez 26 du 3<sup>ème</sup> groupe non sensibilisé (31%) et chez 7% des témoins. Les patients sensibilisés ont tous une fonction respiratoire inférieure à ceux non sensibilisés (VEMS après broncho-dilatateur 68% contre 88% de la valeur prédite) soit  $p \leq 0,05$ . Ils ont aussi plus de bronchectasies (68% vs 38%)  $p \leq 0,05$  et plus de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration (80,9% vs 49,5%  $p \leq 0,01$ ).

Dans un modèle de régression multilinéaire, la sensibilisation IgE à *Aspergillus* et le pourcentage de neutrophiles dans l'expectoration sont d'importants facteurs prédictifs de la fonction respiratoire ( $p=0,016$ ) suivis par la culture de la moisissure et le pourcentage de cellules éosinophiles dans l'expectoration.

En conclusion, la détection d'*Aspergillus* dans l'expectoration d'asthmatiques est associée statistiquement à une sensibilisation IgE, à une inflammation à neutrophiles des voies aériennes et à une diminution de la fonction respiratoire, avec une obstruction permanente des voies aériennes qui apparaît ainsi comme une conséquence de la colonisation par l'*Aspergillus*.

## Anaphylaxie et asthme

Gonzalez-Perez A et al. *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. JACI* 2010;125:1098-1104

Iribarren C et al. *Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. Ann Allergy, Asthma Immunol* 2010;104:371-7

L'association entre ces deux entités est abordée sous l'angle épidémiologique par ces 2 publications, l'une européenne à partir d'une banque de données britannique, l'autre américaine à partir d'un important organisme sanitaire de Californie.

La première étude porte sur un registre établi depuis 1985 incluant 177.000 asthmatiques de 10 à 79 ans, ayant présenté un épisode anaphylactique (alimentaire, médicamenteux, piqûres d'hyménoptère, latex...). L'incidence est significativement plus élevée dans la cohorte asthmatique (50,45/100 000 personnes/année) comparée à un groupe témoin sans asthme (21,28 /100.000 personnes/année), soit environ 2 fois plus.

Dans l'étude américaine, une cohorte de 526 406 asthmatiques (1996 à 2006), d'une moyenne d'âge de 24 ans a été comparée à une cohorte de référence, appariée selon le sexe, l'âge, l'ethnicité. L'incidence d'un épisode d'anaphylaxie est de 19,9/100.000 personnes/année chez les sujets sains versus 109,0 chez les asthmatiques, soit 5 fois plus

Dans la cohorte britannique le risque apparaît statistiquement plus important dans les asthmes sévères que dans les asthmes modérés. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Au sein de la population asthmatique, les patients à risque incluent les sujets atteints de rhinite et/ou de dermatite atopique concomitantes et des consommateurs d'antihistaminiques ou de stéroïdes. A noter qu'il n'y a eu dans cette cohorte aucun cas de décès. Dans la cohorte américaine, la tendance à une incidence accrue d'anaphylaxie est notable dans les cas d'asthme sévère, et en rapport avec une allergie alimentaire, ou piqûre d'insecte. Par contre, l'évolution de l'épisode anaphylactique n'est pas influencée par la plus ou moins grande sévérité de l'asthme.

Comme l'ont souligné les experts européens et internationaux, la définition du choc anaphylactique ou d'accident allergique grave (*serious* ou *severe*), d'apparition rapide, à prédominance de symptômes cutanés et respiratoires et à risque mortel, mériterait d'être adoptée dans tous les pays, ce qui est loin d'être le cas, sauf pour le traitement, où l'adrénaline est unanimement préconisée.

En conclusion, il ressort de ces 2 études que l'asthme est un facteur de risque important d'épisode anaphylactique

## IgE anti-Infliximab, anticorps non IgE et induction de réactions anaphylactiques sévères

Vultaggio A et al. *Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions Allergy* 2010;65:657-61.

L'infliximab (Infl) est un anticorps monoclonal chimérique anti TNF $\alpha$ , comportant une séquence protéique animale de chat. Il est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires à médiation immunologique : spondylarthrite ankylosante (SPA), arthrite rhumatoïde (AR), vascularites (VAS) notamment. Des réactions de type anaphylactique liées au développement d'anticorps spécifiques IgG, dirigés contre la composante animale, ont été rapportées. La participation d'autres isotopes a été suggérée, mais non démontrée. C'est pourquoi, ces auteurs ont cherché à en faire la preuve.

Soixante et onze patients porteurs de SPA, AR ou VAS ont été retenus et perfusés à l'Infl sur 2h, aux temps 0, 2 et 6 semaines puis à des intervalles de 8 semaines. Un prétraitement était administré avant chaque perfusion, associant 25 mg d'hydroxyzine à 25 mg de prednisone. Le groupe témoin comportait 20 sujets atteints des mêmes affections.

Les 71 patients ont été distingués selon leur réponse thérapeutique, en répondeurs ou non répondeurs, et classés d'autre part selon une réaction adverse plus ou moins sévère à l'Infl.

Sur les 71 patients traités, 11 ont présenté des réactions de type anaphylactique, d'intensité variable, légère (n=2) modérée (n=4) sévère (n=5).

Des anticorps anti-infl apparaissant au décours de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> perfusion ont été détectés chez 8 d'entre eux, et chez 2 autres par ailleurs non répondeurs au traitement. Il s'agissait dans 3 cas d'IgE spécifiques avec des tests cutanés positifs et 3 fois d'IgM spécifiques avec tests cutanés négatifs. Dans 2 cas les anticorps étaient des IgG. Dans 3 cas le mécanisme de la réaction n'a pu être éclairci.

En conclusion, cette étude confirme l'existence au cours du traitement et apparemment sans relation avec la réponse thérapeutique, de plusieurs isotopes d'anticorps anti-infl, en plus des IgG déjà détectés, des IgM et des IgE. Elle a mis en évidence une relation temporelle entre l'apparition de ces anticorps et celle de la réaction anaphylactique. Compte tenu de l'utilisation croissante de ces médicaments biologiques, la possibilité de détecter des IgE spécifiques tant au niveau sérique que cutané apparaît d'un grand intérêt pour la prédiction et la prévention de ce type d'accidents.

(\*) Ces textes sont extraits des *Actualités Bibliographiques d'Allergologie (ABA-BUA)*. Ils sont disponibles sur les sites du CEFCAAP et de l'EAACI et diffusées mensuellement à l'ensemble de la communauté allergologique française via la liste de diffusion du SYFAL.

**Claude Molina & Jacques Gayraud**

## CIAB Actualités – Recommandations aux auteurs

La revue CIAB Actualités publie chaque année 2 numéros destinés aux membres du CIAB et aux participants aux Rencontres Clinico-Biologiques d'Immuno-Allergologie. Elle a pour objectif principal d'informer ses lecteurs d'une synthèse des communications présentées lors de ces Rencontres bisannuelles. La revue CIAB Actualités publie des éditoriaux, des revues générales, des mises au point, des articles originaux, des lettres à la rédaction, ainsi que d'autres informations à caractère professionnel.

### Soumission des manuscrits

Pour uniformiser la présentation de textes, nous vous prions de lire attentivement ces recommandations qui garantiront la reproduction fidèle de votre texte et vous évitera un travail de recomposition qui peut entraîner des erreurs de transcription. La soumission peut aussi se faire par courrier électronique.

### Adresse pour l'envoi des textes par courrier :

Délia Jaby

Laboratoire de Biochimie

Centre Hospitalier de Saint Denis

2, rue du Dr Delafontaine, 93205 Saint Denis

E-mail : [delia.jaby@ch-stdenis.fr](mailto:delia.jaby@ch-stdenis.fr)

Tél. : 01 42 35 60 70

Qui se tient à la disposition des auteurs pour tout renseignement complémentaire.

Vous pouvez aussi soumettre votre manuscrit directement au Dr Habib Chabane : [habib.chabane@free.fr](mailto:habib.chabane@free.fr)

### Présentation du manuscrit

Le manuscrit sera soumis en deux exemplaires complets accompagnés d'une lettre mentionnant les coordonnées de l'auteur auquel sera adressée toute correspondance. Le texte doit être dactylographié en double interligne en police Times New Roman, corps 12, avec les marges supérieures et inférieures de 25 mm, une marge de gauche de 25 mm et une marge de droite de 20 mm. Le texte sera imprimé uniquement sur le recto de feuilles A4 (21,0 x 29,7 cm) numérotées en bas. La première page comportera le titre du manuscrit et les noms des auteurs. Les articles originaux adopteront la structure IMRAD : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion, remerciements, références bibliographiques, Figures et tableaux et leurs légendes.

**Titre :** Il doit comporter un maximum de 210 caractères (espaces et tirets compris) et un maximum de 3 lignes.

**Auteurs :** taper le nom suivi de l'initiale ou des initiales du prénom de chaque auteur, suivie(s) d'un point. Si les auteurs appartiennent à des services ou à des institutions/départements différents, référencer chaque contributeur par un chiffre entre parenthèses.

**Adresse des auteurs :** seule l'adresse du premier auteur doit être indiquée de manière concise mais suffisamment précise pour qu'il puisse être contacté par courrier. Pour les autres auteurs, n'indiquer que l'institution, la ville et le pays.

**Résumé et mots clés :** lorsque le texte dépasse 10 pages dactylographiées, les auteurs fourniront un résumé de 10 à

15 lignes et 5 mots clés. Les mots clés n'apparaîtront pas dans le texte, mais servent à l'indexation sur Internet pour être reconnus par des moteurs de recherche.

**Illustrations (figures et tableaux) :** elles sont fournies sur des feuilles séparées. Les figures seront numérotées en chiffres arabes et les tableaux en chiffres romains. Ils doivent être indexés dans le texte par rappel de leur numéro. Les caractères choisis doivent être d'assez grande taille pour rester lisibles après réduction. Les figures seront présentées sous forme de dessins, tracés ou photos. Les photos en demi-teinte devront être suffisamment contrastées ; les dessins auront un fond blanc. Le format de figures ne devra pas dépasser 20 x 25 cm.

Les légendes des illustrations seront rappelées sur une feuille séparée.

Pour les soumissions par courrier électronique, les illustrations peuvent aussi être fournies sous forme de fichier « image » aux formats classiques (\*.jpg ou \*.gif).

Pour les illustrations provenant des publications antérieures, les auteurs devront demander l'autorisation de reproduction auprès de l'éditeur et des auteurs.

**Références bibliographiques :** elles seront numérotées en chiffres arabes, classées par ordre d'apparition dans le texte. Toutes les références de la liste doivent correspondre à des références citées dans le texte et vice versa. Dans le texte, chaque nom sera suivi du numéro qui renvoie à la référence bibliographique. Les titres de périodiques doivent être présentés ainsi :

**Article :** noms des auteurs, suivis des initiales des prénoms, titre de l'article dans la langue originale, nom de la revue en abrégé international, année de parution, tome, première et dernière pages.

**Ouvrage :** noms des auteurs, suivis des initiales des prénoms, titre de l'ouvrage dans la langue originale, ville de la maison d'édition, nom de l'éditeur, année de parution, page.

Les remerciements aux personnes ayant apporté une contribution au travail seront rédigés en fin de texte avant les références.

### Fonctionnement de la revue

Les auteurs s'engagent à soumettre pour publication un texte qui n'a jamais été publié auparavant et qui n'a pas été soumis simultanément à une autre revue ou journal. Les documents soumis ne seront pas restitués. La décision d'acceptation avec ou sans modification ou l'éventuel refus de publication sera notifié dans le mois suivant la soumission.

Tous les co-auteurs recevront un exemplaire gratuit de la revue dans laquelle est paru l'article.

Nous tenons à remercier les futurs auteurs pour leur contribution à la revue CIAB Actualités.

Le Comité de Rédaction



corata Immunoanalyse et Biologie Spécialisée  
**IBS**

Actualités en Immunoanalyse & Biologie spécialisée  
[www.ibs-corata.org/](http://www.ibs-corata.org/)

**28ème Colloque**



Royal Belgian Society of Clinical Chemistry  
[www.bvkc.be/fr\\_society.php](http://www.bvkc.be/fr_society.php)



Belgian Society of Clinical Biology  
[www.bvkb-sbbc.org/home.php](http://www.bvkb-sbbc.org/home.php)

**34th Annual Symposium**



**Namur**

**8 au 10 juin 2011**



W1440	C1107
W1009	
C451	C1121
	R902
R1357	
R1245	
C647	R2285



ère annonce  
**Appel à communications**

[www.corata.org](http://www.corata.org)