



ELSEVIER
MASSON



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie 54 (2014) 469–476

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue générale

Diagnostic des allergies aux hyménoptères. Pour une mise à jour des recommandations de bonnes pratiques

Diagnosis of hymenoptera venom allergy: Updating guidelines for good clinical practice

M. Patural, C. Lambert, C. Dzviga* et le Groupe des insectes piqueurs (ANAFORCAL et SFA)

Unité d'allergologie, service de dermatologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

Reçu le 2 octobre 2013 ; accepté le 24 janvier 2014

Disponible sur Internet le 27 mai 2014

Résumé

Les allergies aux hyménoptères sont fréquentes et peuvent être très graves. Le seul traitement préventif efficace est l'immunothérapie spécifique. Les modalités du bilan diagnostique et les indications de ce traitement se basent sur des recommandations de 2005 nécessitant d'être actualisées, et des enquêtes de pratiques récentes ont montré la variabilité des méthodes en dépit de ces directives. Nous souhaitons faire des propositions de mise à jour des recommandations sur le bilan diagnostique des allergies aux hyménoptères, afin d'améliorer et d'uniformiser les pratiques, à partir de l'analyse approfondie de la littérature depuis la publication des recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique et par validation par le groupe de travail de la Société française d'allergologie. Ce travail a permis d'élargir les indications du bilan et rappeler que le diagnostic comprend des tests cutanés intradermiques et des dosages des immunoglobulines E spécifiques, auxquels peuvent s'ajouter des allergènes recombinants et la tryptase sérique basale. Les tests d'activation des basophiles et les tests d'inhibition spécifique sont considérés comme cliniquement utiles et doivent être standardisés et rendus disponibles.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie aux hyménoptères ; Diagnostic ; Tests cutanés ; Immunoglobuline E spécifique ; Test d'inhibition croisée ; Tryptase ; Test d'activation des basophiles

Abstract

Hymenoptera venom allergy is common and can be very severe. The only effective preventive treatment is venom immunotherapy. The terms of diagnostic assessment and indications for treatment are based on guidelines from 2005 which need to be updated and, moreover, recent surveys have shown that current practices vary in spite of these guidelines. We wanted to make proposals to update guidelines on the diagnosis of hymenoptera allergy, in order to improve and standardize practices. We based our work on an extended analysis of the literature since publication of the EAACI guidelines and on the opinion of a working group from the French Society of Allergology. This work has allowed us to expand the indications for diagnostic assessment and reminds us that diagnosis requires intradermal skin tests and specific IgE assays, to which we can add the use of recombinant allergens and basal serum tryptase levels. The basophil activation test and reciprocal inhibition assays are considered as clinically useful and should be standardized and made available.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Hymenoptera allergy; Diagnosis; Guidelines; Skin tests; Specific IgE; Reciprocal inhibition assays; Serum tryptase; Basophil activation test

1. Introduction

La prévalence de l'allergie aux venins d'hyménoptères (0,3 à 8,9 %) augmente régulièrement et est mortelle chez

0,48 par million d'habitant par an [1]. Les hyménoptères responsables des allergies les plus fréquentes en France sont les guêpes vespula ou poliste, le frelon et l'abeille.

Les piqûres d'insectes donnent fréquemment des réactions immédiates non allergiques, plus ou moins étendues selon l'insecte, le site (visage, cou, intrabuccale) et le nombre de piqûres, conséquences de la toxicité directe du venin ainsi que de la réaction immunitaire spécifique ou non qu'il déclenche.

* Auteur correspondant. 11, rue du 11-Novembre, 42100 Saint-Étienne, France.

Adresses e-mail : charles.dzviga@uni-st-etienne.fr, charles.dzviga@free.fr (C. Dzviga).

Les formes locales sont un œdème douloureux, prurigineux au site de la piqûre, apparaissant immédiatement et pouvant persister de quelques heures à quelques jours. Les formes locorégionales s'étendent à partir du site de piqûre sur plus de 10 cm, peuvent atteindre une ou deux articulations voisines et persistent plus de 24 h. Ces réactions doivent être distinguées des mécanismes immuno-allergiques exacerbés dont les risques peuvent croître rapidement et conduire à des effets catastrophiques en cas de nouvelle piqûre. Ces manifestations allergiques sont polymorphes, pouvant être locales ou locorégionales, généralisées avec risque vital. Certaines manifestations atypiques, sans manifestations cutanées et en particulier sans urticaire sont possibles. Ces mécanismes, immunoglobuline E (IgE) dépendant, mettent en jeu différentes cellules dont les mastocytes et les basophiles. Le bilan diagnostique comprend des tests cutanés et des tests biologiques.

Le seul traitement préventif efficace est l'immunothérapie spécifique (ITS) qui n'est pas sans risque, et ne doit être indiquée qu'après confirmation du mécanisme dépendant des IgE et de l'identité du venin en cause ainsi que l'évaluation du risque pronostique. Des recommandations européennes ont été publiées mais elles datent de 2005 [2,3] et de nouvelles connaissances et outils ont été délivrés depuis. De plus, des écarts de pratiques constatés dans différents pays [4–6] confirment la nécessité de rappeler ces recommandations qui, d'une part, ne sont pas respectées et, d'autre part, nécessitent une actualisation.

L'objectif de ce travail était de faire des propositions de mise à jour des procédures diagnostiques, à la lumière des données de la littérature.

2. Indication du bilan diagnostique face à une réaction à une piqûre d'hyménoptère

Le bilan diagnostique a plusieurs objectifs : caractériser la réaction initiale, identifier l'insecte en cause, confirmer le mécanisme immuno-allergique, évaluer les risques de récurrence.

L'indication thérapeutique est limitée aux patients à risque de réactions allergiques sévères [2,3]. Les acteurs s'accordent sur le fait que la démarche diagnostique, qui comporte également des risques, ne soit justifiée que pour les réactions allergiques pour lesquelles il y a indication éventuelle d'ITS. Ces risques sont établis sur l'anamnèse clinique initiale. Une augmentation brutale de la tryptasémie au décours immédiat de la réaction est un argument précieux pour retenir une composante allergique à une réaction. Les recommandations européennes proposent de réserver la démarche diagnostique aux réactions systémiques graves avec notamment signes respiratoires et cardiovasculaires [2], pouvant correspondre au grade III ou IV de la classification de Müller ou de Ring et Messmer. Pour des réactions moindres, grade I et II, il convient de considérer les facteurs de risque pouvant influencer la décision de bilan et d'ITS. Les patients, fragilisés âgés, avec maladie cardiovasculaire ou traitement par bêta-bloquant, avec mastocytose ou un taux de tryptase élevé, avec une réaction précédente importante, sont plus à risque de réaction grave. Les

facteurs exposant à un risque de piqûre plus élevé, professions, passe-temps en plein air, sont également à prendre en considération, ainsi que les facteurs psychologiques altérant la qualité de vie [2].

Ces différents facteurs de risques ont pu être confirmés depuis 2005 [1,7–11] et peuvent mener à une éventuelle indication d'ITS même pour des réactions initiales moins sévères grade II, voire de grade I. L'indication du bilan nécessite d'être élargie à toutes ces réactions systémiques incluant le grade I et II [5,7,12,13].

Concernant les réactions locales étendues, il a été discuté de faire le bilan lorsque ces réactions s'aggravent progressivement [12], et si les patients sont fortement exposés aux risques de piqûres [14], ou de surseoir le bilan tout en prenant la précaution de prescrire un stylo d'adrénaline injectable [7,15].

Le risque de réaction systémique est classiquement plus élevé pour le venin d'abeille que pour les guêpes bien que des résultats contradictoires aient été rapportés récemment en exposition naturelle [11]. La prise de certains médicaments antihypertenseurs (bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC], \pm antagoniste du récepteur de l'angiotensine II [ARA II]) semble aggraver la réaction immuno-allergique par des mécanismes pharmacologiques non complètement élucidés, malgré des controverses récentes (pour les bêta-bloquants [11,16], pour les IEC [16]). Les organismes fragilisés (personnes âgées, pathologies cardiovasculaires) supporteront beaucoup moins une réaction même peu sévère [1,8–11]. L'augmentation du niveau de réaction immuno-allergique semble liée à l'exposition (fréquence des piqûres) [14] associée à certaines professions, zones d'habitation, modes de vie, bien qu'un effet paradoxal protecteur ait été décrit chez les apiculteurs au-dessus d'un taux élevé de piqûres (supérieur à 200) [2]. Enfin, de nombreuses études ont maintenant bien démontré que les réactions les plus graves étaient souvent associées à une pathologie mastocytaire même infraclinique mais produisant un taux excessif de tryptase détectable dans le sérum [10,11]. Il faut également considérer des facteurs psychologiques comme l'anxiété et le stress d'être piqué qui peuvent nuire à la qualité de vie.

Par contre, les réactions peuvent être surestimées dans certaines localisations (visage, muqueuses, intravasculaire) ou chez les enfants sans pour autant comporter de risque immuno-allergique réel. Le risque de réaction systémique ultérieure est faible (5–15 %) chez les patients qui ont eu une réaction locale étendue mais il est à discuter si aggravation progressive des réactions.

L'enfant qui est préférentiellement piqué et qui réagit à tous types de piqûre, les indications sont rarement justifiées pour les réactions locorégionales.

Seules les réactions IgE-dépendantes relèvent des indications de l'ITS. Ce mécanisme peut être argumenté avec les tests de provocation épicutanés et la mise en évidence d'une sensibilisation biologique par le dosage des IgE spécifiques de venin. Il ne faut pas méconnaître les formes cliniques atypiques (sériques, vascularites, néphropathies, atteintes neurologiques, cardiaques, la fièvre, la thrombocytopénie...) qu'il faudrait explorer pour comprendre les mécanismes physiopathologiques bien qu'ils ne

relèvent généralement pas de mécanisme dépendant d'IgE et n'ont pas d'indication d'ITS.

Notre proposition est que le bilan est indiqué pour toutes réactions systémiques, grade III ou IV, et grade I ou II, surtout si facteurs de risque associés. L'ITS sera ensuite discutée en fonction des résultats du bilan.

Nous rappelons que le bilan diagnostique d'allergie aux hyménoptères doit associer au minimum les tests cutanés (TC) et le dosage des IgE spécifiques.

3. Délai optimum de réalisation du bilan diagnostique

L'apparition d'une réaction immuno-allergique nécessite une immunisation préalable, acquise au cours de piqûres antérieures. Cependant, la détection de cette immunisation n'a pas de valeur pronostique reconnue. Au décours immédiat de l'accident allergique, les effecteurs de la réaction peuvent être en partie consommés et la sensibilité diagnostique réduite. Les recommandations européennes conseillent de ne pas pratiquer les tests dans les deux premières semaines [2]. Ensuite, la réponse immunitaire peut être augmentée par la nouvelle exposition. Les données indirectes de vaccinologie laissent supposer que la réponse est maximale après quatre semaines et pendant plusieurs mois. Ceci explique que la période diagnostique optimale conseillée est de quatre semaines à deux ans [12]. Les analyses de pratiques montrent que la période réfractaire n'est pas toujours respectée [4–6]. Elles montrent également que la demande des tests peut être très tardive, voire plusieurs dizaines d'années après. L'utilité du bilan diagnostique doit alors être discutée chez ces patients à faible risque puisqu'ils n'ont pas été exposés pendant un si long temps.

Nous pensons que les recommandations doivent préciser d'attendre un délai de minimum quatre semaines pour réaliser les tests afin d'éviter les faux négatifs. Il faut rappeler le risque de perte de sensibilité et la nécessité de répéter les tests en cas de négativité associée à une forte suspicion clinique.

4. Étendue du bilan diagnostique

Comme les patients ne sont pas toujours à même d'identifier formellement l'insecte et en raison de sensibilisations croisées, il est recommandé de tester systématiquement l'ensemble des espèces possible en fonction de la zone géographique [5,12].

En France, cela correspond aux venins d'abeille et de guêpe, *vespula* et *poliste* selon les régions où on la trouve, préférentiellement retrouvée dans le Sud [17].

Il a été montré que même dans les régions nord de la France, à faible risque de guêpe *poliste*, environ 40 % des patients ont des tests positifs pour *poliste*, possiblement lié à des immunisations croisées ou des expositions au cours de déplacement.

En France métropolitaine, se pose la question de l'espèce pour la guêpe *vespula* ou *poliste*. Cette dernière serait préférentiellement retrouvée dans le Sud. Mais quelle est la limite exacte Nord/Sud de répartition de cette guêpe *poliste* et qu'en est-il pour les personnes qui voyagent dans différentes

régions de France et qui ont pu se sensibiliser ailleurs que dans leur lieu d'habitation principale ? La prudence semble-t-il est de tester l'ensemble des personnes aux deux venins de guêpe, *vespula* et *poliste*, dans toute la France, ainsi que l'abeille.

Notre proposition est qu'il serait souhaitable que le bilan comprenne l'ensemble des venins disponibles, à savoir en France, l'abeille, la guêpe *vespula* et la guêpe *poliste*.

5. Pratique des tests cutanés

En présence de clinique évocatrice, les tests cutanés constituent un élément indispensable au diagnostic. Ils permettent de préciser s'il s'agit d'une réactivité allergique immédiate, pratiquement spécifique des mécanismes IgE-dépendants.

Le mécanisme immuno-allergique ne peut être prouvé que par des tests de provocation. Les tests cutanés sont de rigueur [2,18]. En raison des risques même faibles de réaction systémique, ils doivent être pratiqués en milieu médicalisé, typiquement hôpital de jour, avec le matériel et les moyens de réanimation nécessaire en cas de réaction systémique.

Ils sont pratiqués sous forme de tests intradermiques, à partir de préparation de venin, à concentrations croissantes de 0,001 à 1 µg/mL solutions. La quantité injectée est estimée à 0,05 mL (0,02–0,05). Le venin doit rester strictement intradermique sans passage sous-cutané. La lecture se fait à 20 minutes [2,17].

Les analyses de pratiques montrent que ces doses ne sont pas toujours respectées [4–6].

La concentration initiale peut être adaptée à la sévérité de la réaction et des antécédents du malade. Pour des raisons pratiques, il est possible de commencer à dilution plus faible (0,01 µg/mL) lorsque le risque est faible ou dilution plus forte (0,0001 µg/mL) lorsque le risque est élevé. Si les tests à dose plus faible sont négatifs, il est impératif de tester jusqu'à 1 µg/mL avant de conclure à des tests cutanés négatifs car des cas peuvent n'être dépistés qu'à ce niveau [2,17]. Dans ces conditions seulement, la sensibilité est estimée à 90 % [2].

La démarche peut commencer par des prick tests qui correspondent à des doses encore plus basses et donc un risque de réaction moindre [19]. Les analyses de pratiques montrent qu'ils sont occasionnellement pratiqués [5,7,12], probablement dans des situations particulières. Mais ils risquent d'induire en erreur. De plus, ils doivent être pratiqués avec du venin pur et non dilué comme rapportés dans certaines pratiques.

Cependant, la sensibilité des prick tests est très faible et ils ne permettent pas d'éliminer un risque allergique. Le risque global de ne pas détecter un patient à risque de réaction systémique grave et donc candidat à l'ITS est en effet nettement supérieur par rapport à celui d'induire une réaction au cours du bilan. Nous pensons donc qu'ils n'ont pas d'intérêt et qu'il est recommandé de commencer par les intradermoréactions (IDR). En France, la majorité des praticiens débutent directement par les IDR [6].

Peut-on faire les tests chez les patients traités par traitement antihypertenseur ou traitement antihistaminique ? La prise de bêta-bloquant peut générer le recours à des thérapeutiques d'urgence plus complexes en cas de réactions graves. Les

inhibiteurs d'enzyme de conversion semblent augmenter la symptomatologie des réactions systémiques. Nous pouvons conseiller de ne pas prendre ces deux classes thérapeutiques 24–48 heures avant les tests si les conséquences sont mineures sur une courte durée. Sinon, compte tenu des très faibles risques [20], ils ne contre-indiquent pas les tests.

Par contre, les antihistaminiques peuvent réduire la réactivité cutanée et doivent être arrêtés 3–4 jours avant les tests.

Nous proposons donc de débiter le bilan par des IDR avec une concentration adaptée en fonction de la clinique, jusqu'à une concentration de 1 µg/mL si elles sont négatives. Nous rappelons l'importance de répéter le bilan en cas de discordance entre l'histoire clinique et le bilan (TC et/ou IgE spécifique).

6. Pratique des tests biologiques

S'ils n'ont pas de valeur interprétative à eux seuls, les dosages d'IgE spécifiques de venin sont des compléments nécessaires aux tests cutanés dans la démarche diagnostique. Ils permettent de confirmer le mécanisme dépendant IgE de la réaction et l'identification de(s) l'insecte(s) en cause. Le dosage donne des valeurs quantitatives objectives qui ne sont pas directement corrélées au risque mais sont très utiles pour le suivi individuel [2,3].

Les venins de différentes espèces sont disponibles pour le dosage et comme pour les tests cutanés, les trois venins abeille, vespula et poliste doivent être testés. En France, on peut conseiller de tester le venin de *Polistes dominulus* européenne (i77) plus sensible que le classique *Polistes* spp. américaine (i4).

Ces tests peuvent être limités par la reconnaissance d'épitopes communs à plusieurs venins et des composants carbohydrates (Cross-reactive carbohydrate determinants, CCD) et induisent des résultats faussement positifs pour plusieurs venins [2].

L'avènement des tests moléculaires a montré le défaut de sensibilité de certains tests pour les venins complets de guêpe insuffisamment chargés en allergène majeur rVes v 5 [21,22]. La même question pourrait se poser pour les abeilles.

Cependant, un nouveau venin de guêpe enrichi en allergène de groupe 5 a récemment remplacé le précédent et devrait corriger ce défaut. En attendant une confirmation de son effet, nous proposons donc de commencer par les tests systématiques pour les venins complets et si celui-ci est négatif malgré l'évidence clinique d'ajouter rVes v 5.

Les composants de venin sont fortement glycosylés et des IgE spécifiques de composants carbohydrates CCD peuvent fausser les résultats, surtout chez les patients atopiques (souvent plus jeunes) ou éventuellement chez les alcooliques. Nous proposons donc de recommander ce dosage (préférentiellement MuxF3, o214) systématiquement lorsque le test au venin complet est positif. Chez les patients immunisés vrais pour le venin, les dosages d'IgE pour les venins sont augmentés mais toujours plus fort que pour le CCD. Dans le cas contraire, il faut rechercher une autre cause de sensibilisation (autre venin, atopie...).

Les IgE spécifiques d'allergènes moléculaires recombinants, non glycosylés, peuvent apporter des précisions sur le profil d'immunisation, importantes pour l'explication de réactions croisées éventuelles et pour le suivi.

Actuellement quatre allergènes sont disponibles en pratique courante, rApi m 1 pour l'abeille, rVes v 1 et rVes v 5 pour la guêpe vespula et le frelon, et rPol d 5 pour la guêpe poliste.

Ils ont une forte sensibilité pour la guêpe vespula (rVes v 1 et rVes v 5), de 92 à 96 % [23,24], alors que Api m 1 ne couvre que 58 % à 80 % des sensibilisations au venin d'abeille [24–29].

Pour caractériser les doubles positivités guêpe vespula et abeille, Api m 1 et Ves v 5 peuvent avoir un intérêt [23,25,26,30–34]. Cela semble moins vrai pour guêpe vespula et polistes à cause de leur homologie de structure trop importante, malgré quelques controverses [35,36]. Il existe de fortes homologies entre espèces et les réactions sont souvent étroitement corrélées même si une d'elle prédomine. Nous proposons donc de rechercher une sensibilisation pour chaque allergène moléculaire disponible mais en limitant à l'espèce la plus probable seulement (Pol d 5 ou Ves v 5, Ves v 1 ou v 5 et Api m 1) et seulement lorsque le test au venin complet est positif.

D'autres tests devraient bientôt compléter l'arsenal, l'hyaluronidase est particulièrement attendue [23], d'autres pourraient être utiles, Api m 2, Api m 4 [24–26,31], Ves v 1 [25], Ves v 3 [23] et pourquoi pas Api m 3 et Api m 5 [26], ou Api m 10 [37].

Nous proposons donc que les IgE spécifiques des trois venins entiers restent l'examen de première intention et que les IgE vis-à-vis des composants allergéniques et les CCD peuvent parfois être demandés en seconde intention pour aider au diagnostic dans les cas de positivité multiple des tests cutanés, sachant que les recombinants pol d5 et ves v5 ne permettent pas d'identifier la guêpe responsable.

7. Double sensibilisation

Le diagnostic (cutané et/ou biologique) peut mettre en évidence une double sensibilité qui pose le problème d'une réaction croisée du fait des fortes homologies moléculaires (après exclusion du rôle des CCD) ou d'une double sensibilisation vraie contre des épitopes différents. La question est cruciale pour les indications thérapeutiques (un ou deux venins). Les données de la littérature montrent que les doubles positivités dans une famille (ex. : vespula et polistes ou vespula et frelon) sont le plus probablement liées à des réactions croisées. Les doubles réactions entre familles (ex. : guêpes et abeilles) sont moins probables mais non exclus (ex. : hyaluronidase [Api m 2 ou Ves v 2]).

Quoi qu'il en soit, ces ambiguïtés ne peuvent être complètement résolues (recombinants et TAB insuffisants) que par les tests d'inhibitions croisées qui sont pour l'instant peu développés et non standardisés. Ils conditionnent l'indication simple ou double d'ITS [38,39]. Compte tenu de leur intérêt médico-économique, nous recommandons qu'ils soient pris en considération par les organismes de sécurité sociale pour permettre leur utilisation.

8. Discordances

À l'inverse, les tests diagnostiques peuvent être discordants entre eux ou avec le tableau clinique.

Nous avons vu que la sensibilité des tests dépendait du délai après la dernière exposition. Si les tests sont négatifs malgré les fortes présomptions cliniques, il faut fortement conseiller de les refaire. La démarche complète doit alors être renouvelée avec tests cutanés et tests biologiques. Les premiers tests cutanés pouvant servir de rappel à l'immunisation, il est possible que la réponse immunitaire mémoire soit à nouveau stimulée. Les délais optimaux pourraient donc être entre 4 et 8 semaines après les premiers tests. Les tests cutanés peuvent alors être commencés à des doses moins basses (0,01 µg/mL) mais doivent impérativement atteindre 1 µg/mL.

En cas de discordance entre les tests cutanés et les tests biologiques, la priorité est donnée à l'anamnèse clinique et aux tests cutanés pour la conclusion diagnostique [17]. Une sensibilisation biologique ne suffit pas à démontrer un risque de réaction clinique exacerbée.

9. Indications du dosage de la tryptase sérique

La tryptase est une protéase présente majoritairement dans les granules des mastocytes. Lors d'une réaction allergique, il y a dégranulation de ces mastocytes et libération massive de tryptase et d'histamine, dont le dosage élevé est le témoin physiopathologique d'une anaphylaxie. Le dosage de tryptase est plus fiable que celui de l'histamine qui peut avoir d'autres sources comme les plaquettes. La tryptasémie est le meilleur marqueur spécifique de dégranulation mastocytaire signant la nature dépendante des IgE dans une réaction anaphylactique. Elle est détectable en faible taux dans le sérum de donneurs non allergiques. Une forte réactivité mastocytaire, révélée par la production de tryptase, est fortement corrélée à la gravité des réactions allergiques [8,11,40]. Le pic sérique se situe entre 30 minutes et 2 heures et revient à des taux de base dans les 6 à 12 heures. Son dosage doit donc être conseillé dans toutes les situations qui font évoquer une réaction allergique systémique après piqûre d'hyménoptère, comme cela est fait dans les accidents per-anesthésiques (dosage à 30 minutes et 2 heures pour la cinétique et à 24 heures pour le taux basal). Il sera un critère diagnostique important du bilan étiologique.

À distance d'une réaction allergique, le taux de tryptase basal élevé est un facteur de risque de réaction anaphylactique sévère qui influence l'indication et la durée de l'ITS. Il devrait être déterminé chez tout patient ayant un antécédent de réaction systémique sévère [2], et même pour les réactions systémiques moins sévères [7].

Le seuil biologique classique des laboratoires français est à 13,5 µg/L, mais plus récemment un seuil de 11,4 µg/L est utilisé dans les publications, et des valeurs à risque encore plus basses ont été occasionnellement rapportées à 6,6 [8,40], 5 µg/L [11] et voire 3,1 µg/L dans un cas clinique [41].

L'enquête des pratiques en France indique que moins de la moitié (44 %) des prescripteurs le demandent, dont 80 % le font à partir du stade II de Müller [6].

Un taux de tryptase basal élevé doit faire suspecter une mastocytose, ou un syndrome hyper-éosinophile, une hémopathie myéloïde myélodysplasie ou leucémie (notamment myélo-monocytaire ou à éosinophiles), une insuffisance rénale terminale, onchocercose.

Nous proposons de recommander idéalement le dosage de tryptase au cours des accidents allergiques par piqûre d'hyménoptère, deux dosages, entre 30 minutes et 3 heures après l'accident systémique naturel ou iatrogène comme les réactions en cours d'ITS ou de tests de réintroduction, puis le taux basal au-delà de 24 heures. Le dosage de la tryptase devrait remplacer celui de l'histamine qui est difficile à doser, peu spécifique, très instable, plus cher et non remboursé.

Nous proposons également un dosage de tryptase basale dans tout bilan de réaction systémique aux venins d'hyménoptères, un taux basal élevé étant un facteur de risque de réaction sévère à prendre en considération pour l'indication de l'ITS.

Tableau 1

Propositions de mise à jour des recommandations concernant le bilan diagnostique des allergies aux hyménoptères en 2013.

Indication du bilan

Toutes réactions systémiques, grade I à IV
Bilan comprend : TC et IgE spécifique venin entier

Facteurs de risque

Gravité des réactions précédentes
Mastocytose ou taux de tryptase basal élevé
Âge élevé
Antécédents de maladie cardiovasculaire
Forte exposition
Insecte en cause (frelon plus que abeille et guêpe, guêpe probablement plus que abeille)
Qualité de vie détériorée par anxiété
Traitement par bêtabloquant, IEC, ARA II

Modalités des TC

Au moins 4 semaines après la réaction
Débuter par IDR : 0,001 à 1 µg/mL
Si réaction grave, débuter IDR à concentration moindre
Bilan à répéter si discordance
Souhaitable de tester abeille, guêpe vespula et poliste en France

Indication des IgE, recombinant, CCD

En 1^{re} intention : IgE spécifique venin entier
En 2^e intention : IgE vis-à-vis des composants allergéniques si positivité multiple des TC
Toujours considérer la clinique pour l'interprétation
Pol d 5 et ves v 5 ne permet pas d'identifier la guêpe responsable
Dosage CCD si tests aux venins complets positifs

Indication du dosage de la tryptase

Toutes réactions systémiques
Facteur de risque à prendre en considération pour indication ITS si taux de tryptase basal élevé
Si > 20 µg/mL, ITS à vie
Entre 11,4 et 20 µg/mL, indication ITS à vie en fonction du contexte clinique et de la réaction

Indication du TAB

Pour éclaircir diagnostic, en plus TC et IgE spécifique, si résultats discordants ou double positivité
Actuellement aucune place dans le suivi de l'ITS

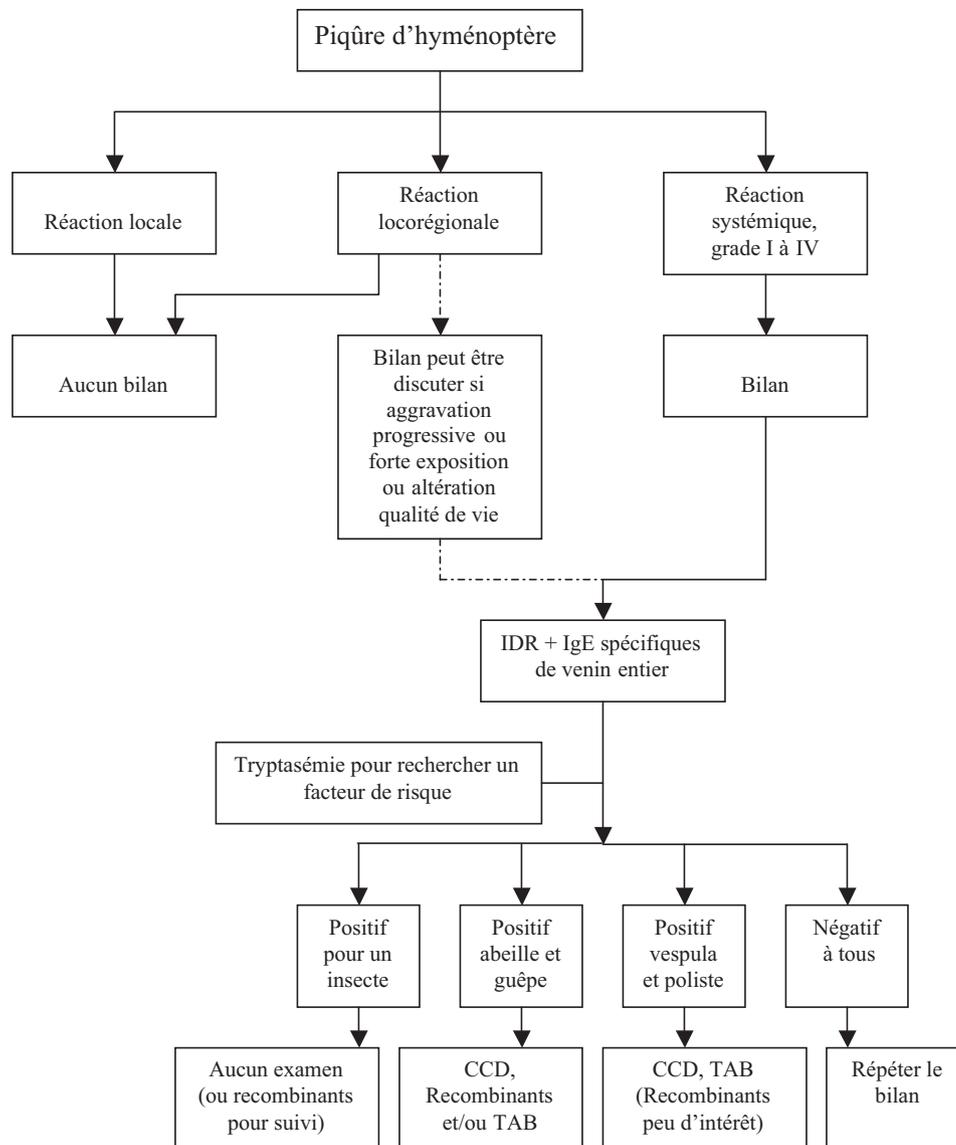


Fig. 1. Représentation schématique de la démarche diagnostique des allergies aux hyménoptères. IDR : intradermoréaction, IgE : immunoglobuline E, CCD : Cross-Reactive Carbohydrate Determinants, TAB : test d'activation des basophiles.

En attendant une détermination plus précise du seuil de risque, une tryptasémie élevée au-delà de 11,4 µg/L, voire en dessous, constitue un facteur de risque important en faveur de l'indication d'une ITS même pour des réactions qui étaient de grade II ou I. Elle peut également argumenter pour une ITS plus intense ou prolongée, éventuellement à vie si elle est supérieure à 20 µg/L [2].

10. Indication des tests d'activation des basophiles

Les tests d'activation des basophiles (TAB) en cytométrie en flux ont remplacé avantagement, en spécificité et en sensibilité, les tests de libération d'histamine (THL). Les basophiles du sang périphérique sont testés à la place des mastocytes tissulaires inaccessibles. Ces deux types cellulaires présentent à leur surface des IgE spécifiques, qui, en contact avec l'allergène d'intérêt, peut entraîner une

activation puis une dégranulation immédiate et massive. La dégranulation se traduit par une libération dans le milieu d'histamine (THL), leucotriène (test de dosage de leucotriènes) et par une forte augmentation d'expression membranaire de marqueurs (CD203c, CD63) mesurables par cytométrie en flux. L'intérêt des TAB a été bien démontré dans la démarche diagnostique en complément des TC et des IgE spécifiques [42–51], notamment lors de résultats discordants ou de double positivité, y compris chez l'enfant [52]. Sa sensibilité serait assez comparable ou supérieure à celles des TC et IgE spécifiques [7,51,53,54] même s'il reste des controverses. Il serait pour certains peu ou incomplètement discriminant pour distinguer les réactions croisées ou non [49,55], et son rôle n'est pas encore établi dans le diagnostic [53,55]. Cependant, il peut épargner des répétitions de tests cutanés avec leurs risques iatrogènes et leurs coûts.

Selon l'enquête de pratique française, moins de 10 % de prescripteur demande les tests cellulaires et d'autres souhaiteraient le faire mais ils n'y ont pas accès. Le TAB est le test cellulaire le plus fréquemment prescrit et l'indication essentielle est pour clarifier les discordances clinicobiologiques [6].

Il aura également un rôle probable dans le suivi des ITS [51,56–59].

Les indications de TAB (temps, allergène, conditions) et leurs limites sont identiques à celles des tests cutanés. Les antihistaminiques pourraient ne pas avoir d'effet inhibiteur [60]. Leur manque de standardisation qui est en voie de résolution, le besoin d'expertise technique et biologique, leur coût et l'absence de remboursement en limitent encore l'utilisation. Leur utilité médicale et économique est pourtant reconnue.

Nous proposons de les mettre dans les recommandations en soutien pour les diagnostics difficiles (discordances, double positivité, tests cutanés non applicables. . .) et demandons qu'ils soient pris en compte par les instances de santé.

Ainsi, l'ensemble de ces nouvelles propositions ou rappels des recommandations peut être résumé dans le tableau suivant (Tableau 1) et les étapes de la démarche diagnostique peuvent être représentées par l'algorithme suivant (Fig. 1).

11. Conclusion

Les écarts de pratiques constatés que se soit en France, en Angleterre ou en Pologne confirment la nécessité de rappeler et compléter les recommandations à la lumière des nouvelles informations, des nouveaux outils et des contraintes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Participation : experts s'étant exprimés sur ce sujet : Dorothée Fagedet, Catherine Neukirch, François Lavaud, Colette Chappard, Bruno Girodet, Isabelle Sullerot, puis l'ensemble du Groupe insecte piqueur.

Références

- [1] Bilo MB. Anaphylaxis caused by hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy* 2011;66:35–7.
- [2] Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–49.
- [3] Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–70.
- [4] Diwakar L, Noorani S, Huissoon AP, Frew AJ, Krishna MT. Practice of venom immunotherapy in the United Kingdom: a national audit and review of literature. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1651–8.
- [5] Cichocka-Jaros E, Diwakar L, Bryzski P, Tobiasz-Adamczyk B, Lis G, Pietrzyk JJ. Congruence of the current practices in Hymenoptera venom allergic patients in Poland with EAACI guidelines. *Arch Med Sci* 2011;7:832–9.
- [6] Dzvinga C, Birnbaum J, Matevi C, Jacquier JP, Girodet B, Lambert C. Enquête sur les procédures de diagnostic et d'immunothérapie des allergies aux venins d'hyménoptères en France. 2014 [Publication en cours].
- [7] Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201–20.
- [8] Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:65–9.
- [9] Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330–7.
- [10] Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to hymenoptera stings. *Allergy* 2011;66:222–8.
- [11] Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase, a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–54.
- [12] Tracy JM. Insect allergy. *Mt Sinai J Med* 2011;78:773–83.
- [13] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl.):S1–55.
- [14] Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:323–9.
- [15] Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:334–7.
- [16] Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698–704.
- [17] Lavaud F, Perotin JM, Fontaine JF. Le groupe insecte SFA/Anaforal. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères : comment faire la différence ? *Rev Fr Allergol* 2010;50:132–6.
- [18] Goldberg A. Variability of venom skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:342–5.
- [19] Liccardi G, D'Amato G, Walter Canonica G, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75–8.
- [20] Fung IN, Kim HL. Skin prick testing in patients using beta-blockers: a retrospective analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:2.
- [21] Sturm GJ, Bilo MB, Bonadonna P, Hemmer W, Caruso B, Bokanovic D, et al. Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north-south difference in Api m1 sensitization in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:817.
- [22] Vos B, Köhler J, Müller S, Stretz E, Rueff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1225–7.
- [23] Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Silar M, Zidarn M, et al. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of *Vespula* venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1406–8.
- [24] Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Blank S, Huss-Marp J, Spillner E, et al. Reply. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:248.
- [25] Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:265–7.
- [26] Sturm GJ, Pfender M, Weckesser S, Blank S, Huss Marp J, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:247–8.
- [27] Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Erzen R, Zidarn M, et al. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:671–3.

- [28] Jakob T, Köhler J, Blank S, Huss-Marp J, Spillner E, Lidholm J. Comparable IgE reactivity to nApi m 1 and rApi m 1 in CCD negative bee venom allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:276–8.
- [29] Korosec P, Kosnik M. Reply. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:278–9.
- [30] Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. *Allergy* 2009;64:543–8.
- [31] Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1300–7.
- [32] Neis MM, Merk HF. Value of component based diagnostics in IgE-mediated hymenoptera sting reactions. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:117–23.
- [33] Jara PF, Hernandez E, Fernandez M, Sastre J. Use to the recombinant species-specific in the diagnosis of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:AB228.
- [34] Müller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy* 2012;67:1069–73.
- [35] Monsalve RI, Vega A, Marquès L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V, et al. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify vespula or polistes sensitization. *Allergy* 2012;67:528–36.
- [36] Salamanca G, Gutiérrez R, Galán A, De La Torre F, Vega A, Marquès L, et al. Importance of component resolved diagnosis of vespula/polistes allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:AB26.
- [37] Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, et al. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011;66:1322–9.
- [38] Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, Manfredi M, Dama A, Schiappoli M, et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy* 2007;62:561–4.
- [39] Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006;61:1220–9.
- [40] Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010;65:919–23.
- [41] Seidel S, Voller B, Geusau A, Wöhrl S. Severe anaphylaxis to hymenoptera stings: does the basal serum tryptase concentration really matter? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:185–7.
- [42] Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:155–6.
- [43] Scherer K, Bircher AJ, Heijnen IA. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:343–50.
- [44] Kosnik M, Korosec P. Importance of basophil activation testing in insect venom allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:11.
- [45] Eberlein-König B, Schmidt-Leidescher C, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:5–10.
- [46] Ebo DG, 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.
- [47] Scherer K, Weber JM, Jermann TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV, et al. Cellular in vitro assays in the diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:122–32.
- [48] Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730–7.
- [49] Mertens M, Amler S, Moerschbacher BM, Brehler R. Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1333–45.
- [50] Gonzalez-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Esteban Lopez MI, Vega Castro A, Diaz de Durana MDA, et al. Evaluation of basophil activation in mastocytosis with hymenoptera venom anaphylaxis. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80B:167–75.
- [51] Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens L, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:196–203.
- [52] Ott H, Tenbrock K, Baron J, Merk H, Lehmann S. Basophil activation test for the diagnosis of hymenoptera venom allergy in childhood: a pilot study. *Klin Padiatr* 2011;223:27–32.
- [53] Dubois AE, Van Der Heide S. Basophil-activation tests in hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:346–9.
- [54] Peternelj A, Silar M, Bajrovic N, Adamic K, Music E, Kosnik M, et al. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:344–8.
- [55] Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One* 2011;6(6):e20842 [doi:10.1371/journal.pone.0020842. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020842>].
- [56] Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-slodowy S, Sauer I, Merk H. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004;59:1102–9.
- [57] Peternelj A, Silar M, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:248–54.
- [58] 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.
- [59] Erzen R, Kosnik M, Silar M, Korosec P. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012;67:822–30.
- [60] Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy* 2009;64:1319–26.