

# **ALLERGIE AUX VENINS D'HYMENOPTERES**

Evelyne GIRODET  
DESC 2019

## **EPIDEMIOLOGIE**

## Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare

Gunter J. Sturm, Bettina Kranzelbinder, Christian Schuster, Eva M. Sturm, Danijela Bokanovic, Junta Vollmann, Karl Crailsheim, Wolfgang Hemmer and Werner Aberer  
J Allergy Clin Immunol 2014;133:1635-43.

### Key messages

- Sensitization to Hymenoptera venoms is common in the general population, but SSRs are rare.
- The increase in sIgE levels after a sting is not an indicator for conversion into a clinically relevant hypersensitivity.
- Currently available tests are not able to distinguish between AS, LLRs, and SSRs.

### Prévalence sensibilisation dans la population générale

- Tests cutanés et/ou IgEs :
  - Adultes : 9,3 - 28,7%
  - Enfants : 3,7%
- IgEs abeille : 6 - 17%
- IgEs guêpe : 12 - 21%

### Prévalence sensibilisation chez les apiculteurs

- IgEs abeille : 36 - 79%

*J. Birnbaum / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 45 (2005) 489-492*

## Sensibilisation et allergie au venin d'hyménoptère chez l'enfant

- \* **Novembre E. Clin Exp Allergy 1998**
  - \* Italie
  - \* Questionnaire envoyé à des parents d'enfants d'âge scolaire (105 +/- 17,5 mois 74-162)
  - \* 1175 enfants
  
  - \* Réaction allergique aux venins d'hyménoptères: 19,4%
  - \* Réaction locale après piqure: 19,06%
  - \* Réaction systémique après piqure: 0,34%
  - \* Sensibilisation cutanée sans allergie: 3,7%
  - \* Sensibilisation abeille (2,98%) guêpe vespula (1,45%), poliste (1,02%)
  
- \* **Jennings A. Pediatr Allergy Immunol 2010**
  - \* Irlande milieu rural et urbain
  - \* Questionnaire envoyé à des parents d'enfants d'âge scolaire (6-8 ans et 11-13 ans)
  - \* 4112 questionnaires ,1544 ayant eu au moins 1 piqure d'hyménoptère
  
  - \* Réaction locorégionale (LLR): 2,2% soit 5,8% des piqués
  - \* Réaction systémique légère (urticaire généralisée): 1,3% soit 3,4 % des piqués
  - \* Réaction systémique: 0,2% soit 0,8% des piqués

## Facteurs de risque chez l'enfant

- \* **FDR d'exposition aux piqures d'hyménoptères:**
  - \* Vie à la campagne En Irlande: OR 1.6; 95% CI 1.4-1.8 *Jennings A, PAI 2010*
  - \* Jeux en extérieur
  - \* Enfant d'apiculteur
  - \* Age élevé: OR 1.7; 95% CI 1.4-2 *Jennings A, PAI 2010*
  
- \* **FDR de sensibilisation aux venins d'hyménoptères:**
  - \* Sensibilisation aux graminées, pariétaire, lait de vache, œuf
  - \* Age *Novembre E Clin Exp Allergy 1998*
  
- \* **FDR de réaction allergique légère aux venins d'hyménoptères:**
  - \* Eczéma rhinoconjonctivite allergique *Jennings A, PAI 2010*
  
- \* **FDR de réaction allergique systémique sévère aux venins d'hyménoptères:**
  - \* Atopie OR 3.4; CI 1.2-12.3; p = 0.016 *S. Tolga Yavuz et al Int Arch Allergy Immunol 2013*
  - \* Asthme OR 2.8; 95% CI 1.8-4.3 *Jennings A, PAI 2010*
  - \* Hyperéosinophilie OR: 12.6; confidence interval (CI) 1.5-109.7; p = 0.022] *S. Tolga Yavuz et al Int Arch Allergy Immunol 2013*
  - \* Sexe féminin OR 6.4; CI 1.5-26.9; p = 0.011 *S. Tolga Yavuz et al Int Arch Allergy Immunol 2013*
  - \* Vie à la campagne OR 4.3; 95% CI 1.4-13.5 *Jennings A, PAI 2010*

# LES RÉACTIONS CLINIQUES LOCO-REGIONALES

## Caractéristiques :

- Situées au point de piqûre
- Survenue dans les 30 min - parfois retardée
- Taille > 10 cm - Durée > 24 h
- Douleur, prurit, œdème ++
- Extension locorégionale (articulaire)
- Evolution bénigne
- IgE spécifiques positives dans 50 à 80% des cas

## Prévalence :

- adultes : 2,4 - 26,4%
- enfants : 19%
- apiculteurs : 31 - 38%

## Valeur prédictive :

- Environ **5% de risque** de réactions systémiques

*J. Birnbaum / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 45 (2005) 489-492*

# LES RÉACTIONS CLINIQUES SYSTÉMIQUES

## PREVALANCE

- Prévalence des réactions systémiques après piqûres d'hyménoptères : 0,3 à 7,5 %   Bilo BM et al, 2005
  - Les apiculteurs ont plus de risques : 14 à 43 %   Annala IT et al, 1996
  - Les enfants sont moins à risques : 0,15 à 0,3 %   Bilo BM et al, 2005
- Risque de décès : 0,03 à 0,48 décès /an/ 1000000 habitants
  - USA : 40 - 50 morts/an
  - France : 10 - 20 morts /an
- Antécédents répertoriés de réactions systémiques chez les patients décédés : 40 à 85 % (≠100 %)   Mosbech H, 1983

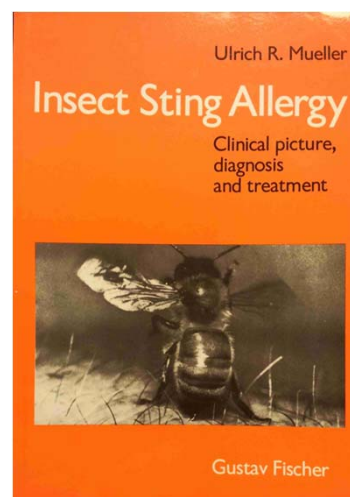
## REACTIONS SYSTEMIQUES ALLERGIQUES

- Réactions à distance du point de piqûre
- 4 niveaux de gravité (classification de Müller)
  - **Stade 1:** urticaire généralisée, prurit, malaise et anxiété
  - **Stade 2:** Stade 1 + angiooedème, oppression thoracique, nausées, douleurs abdominales, diarrhée
  - **Stade 3:** Stade 1 ou 2 + dyspnée, stridor laryngé, sifflements, dysphagie, dysphonie, asthénie, confusion, impression de mort imminente
  - **Stade 4:** Stade 1, 2 ou 3 + chute de TA, collapsus cardio-vasculaire, détresse respiratoire, perte de connaissance

### Classification de Müller (1990):

Table 11: Classification of allergic reactions to Hymenoptera stings (after H. L. Mueller, 350, with modifications)

<i>large local reactions</i>	swelling at site of sting with diameter > 10 cm, lasting > 24 h
<i>systemic reactions</i>	
grade I	generalized urticaria, itching, malaise, anxiety.
grade II	any of the above, plus two or more of the following: <i>angio-oedema</i> (grade II also if alone), constriction in chest, nausea, vomiting, diarrhoe, abdominal pain, dizziness.
grade III	any of the above, plus two or more of the following: <i>dyspnoea</i> , wheezing, stridor (any of these alone are grade III), dysphagia, dysarthria, hoarseness, weakness, confusion, feeling of impending disaster.
grade IV	any of the above, plus two or more of the following: fall in blood pressure, collapse, loss of consciousness, incontinence (urine, stool), cyanosis.
<i>unusual reactions</i>	
serum sickness syndrome, generalized vasculitis	fever, arthralgia, arthritis, lymphadenopathy, exanthema, vasculitic purpura.
kidney involvement	glomerulonephritis, nephrotic syndrome
involvement of the nervous system	peripheral neuritis, polyradiculitis, epileptic seizures, reversible and irreversible central nervous damage
blood involvement	thrombocytopenia, haemolytic anaemia, disseminated intravascular coagulation
cardiac involvement	angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia



# LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

## DEFINITION CLINIQUE DU CHOC

C'est la survenue d'une hypoTA définie par :

- une pression artérielle systolique  $< 80-90$  mmHg
- une baisse d'au moins 30 % de la TA chez un hypertendu connu

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Mécanismes :

- Chute brutale des résistances vasculaires systémiques (hypovolémie relative)
- Augmentation de la perméabilité capillaire (hypovolémie absolue et œdèmes)

- Choc en 2 temps :

- 1/ la pression artérielle reste stable sous l'effet d'une augmentation du débit cardiaque par tachycardie
  - 2/ choc par baisse des pressions de remplissage et chute du débit cardiaque
- 60 à 90% des décès surviennent dans la première heure

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: LE MALAISE VAGAL

- Circonstances d'apparition :

- survenue répétitive
- sujets jeunes et en bonne santé le plus souvent
- station debout prolongée
- atmosphère chaude et/ou confinée
- après un repas, une émotion, une douleur violente, une piqûre d'insecte, à la vue du sang, d'une aiguille, d'une blouse blanche, etc....



## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: LE MALAISE VAGAL

- Mécanismes physiopathologiques :
  - Réflexe neuro-cardiovasculaire (rôle du nerf vague)
  - Ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie, parfois pause cardiaque)
  - Chute de la tension artérielle
  - Diminution brutale d'apport d'oxygène au cerveau
  - Sensation de malaise, chute voire réelle perte de connaissance

## ELEMENTS D'ORIENTATION

- En faveur du choc anaphylactique :
  - rash cutané, urticaire, œdème de Quincke
  - bronchospasme, dyspnée laryngée
  - douleurs abdominales, nausées, vomissements
- En faveur du choc vagal :
  - situation de stress
  - pâleur, nausées
  - Examen clinique négatif par ailleurs

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: LE CHOC TOXIQUE



## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: LE CHOC TOXIQUE

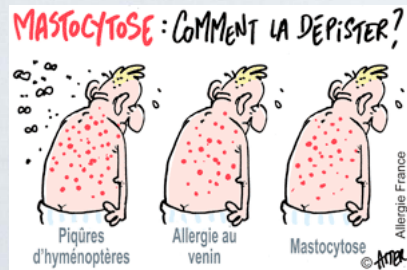
- Une réaction systémique toxique non allergique survient lorsque plusieurs insectes (en général plus de 50) piquent le même patient en même temps
- La clinique peut comprendre des nausées, des vomissements et des diarrhées ; des céphalées, des vertiges, une syncope ou des convulsions, un état fébrile

## CHOC ANAPHYLACTIQUE OU TOXIQUE?

	Choc anaphylactique	Choc toxique
Nombre de piqûre(s)	1	> 50
Physio-pathologie	Allergène Sensibilisation, réexposition Pontage de 2 IgE spécifiques Activation mastocytaire Libération de médiateurs (histamine, tryptase...)	Amines biogènes vaso-actives Substances hémolytiques et rhabdomyolitiques
Clinique	État de choc Immédiat, collapsus initial	État de choc Retardé, HTA initiale
Traitement	Adrénaline	Dialyse
Séquelles	Rares	Insuffisance rénale

## SPECIFICITES CLINIQUES PEDIATRIQUES

## Recherche d'une mastocytose



## Recherche d'une mastocytose de l'enfant

- \* Maladie **assez fréquente**
- \* La **peau** est toujours atteinte
- \* **Manifestations extra-cutanées rares** (digestives, flush, asthénie, céphalées...)
- \* **Formes systémiques vraies rarissimes chez l'enfant**
- \* Amélioration spontanée = **Pronostic favorable**
- \* Expose à des **réactions plus sévères** (Potier et al CEA)

## Urticaire pigmentaire



- ★ 65 % des mastocytoses de l'enfant
- ★ Possibilité de réactions bulleuses spontanées ou après traumatisme
- ★ **Symptômes extra-cutanés :**  
Flush, diarrhée, douleurs abdominales, chocs anaphylactoides  
Liés à la libération des médiateurs mastocytaires  
**Ne signifie pas qu'ils s'agit d'une mastocytose systémique**
- ★ Apparaît souvent entre 3 et 9 mois de vie
- ★ Amélioration < âge de 10 ans : 70 % des cas
- ★ Disparition totale avant la puberté : 10%
- ★ Persistance à l'âge adulte : 25 à 57 % des cas

## Signe de Darier



## Mastocytome

- \* 10-35% des mastocytoses de l'enfant
- \* présent à la naissance ou apparition dans les 3 premiers mois de vie  
involution à la puberté
- \* **Jamais associé à une atteinte systémique**
- \* Plaque ou nodule bien limité, > 1 cm, Couleur brun ou jaune orangé



- \* **Signe de Darier +** : peut entraîner dans certains cas l'apparition d'une bulle à la surface de la lésion, voire des signes systémiques (hypotension, malaise général)



## Mastocytose systémique

- \* **Rarissimes** chez l'enfant
- \* Doit être évoqué même en absence d'urticaire pigmentaire
- \* **Critères internationaux de l'OMS**
  - \* **Critères majeurs:**  
Présence d'agrégats denses et multifocaux de mastocytes dans la moelle osseuse et/ou dans un organe extracutané
  - \* **Critères mineurs**
    - \* > 25% de mastocytes **anormaux** parmi les mastocytes de la moelle osseuse ou des autres organes
    - \* Détection de la mutation cKit dans le sang/moelle ou autre organe
    - \* Expression de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes
    - \* Tryptase sérique > 20 ng/ml
- \* **Au moins 1 critère majeur + 1 mineur ou 3 mineurs**
- \* Tryptase sérique élevée (> 20 ng/ml) insuffisante

# LES TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

## TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

### Maladie sérique et vascularites

- . Entre 1 et 2 semaines après la ou les piqûres d'insecte
- . Les piqûres multiples sont peut-être un facteur de risque
- . Parfois associée à une sensibilisation immédiate
- . Pas une indication de désensibilisation
- . MS également rapportée après désensibilisation spécifique au venin

## TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

### Les atteintes neurologiques

- . Les piqûres hyménoptères peuvent être uniques ou multiples
- . Parfois associée à une sensibilisation immédiate
- . Les tableaux neurologiques décrits sont multiples et variés :
  - . mononévrite et la névrite optique
  - . polyradiculonévrite, syndrome de Fisher associant ataxie, aréflexie, ophtalmoplégie
  - . quadriparésie et incontinence urinaire
  - . épisodes épileptiques se présentant comme des accès de grand mal
  - . névralgie du trijumeau
  - . encéphalopathie parfois fatale
  - . syndrome de Reye avec atteinte multi-organe cible mais prioritairement encéphalopathie et hépatomégalie
  - . trouble de la conscience et séquelles a type de troubles obsessionnels compulsifs
- . La physiopathologie des atteintes neurologiques est incertaine
  - . En cas d'association avec une symptomatologie anaphylactique = complication de l'anoxie
  - . La neurotoxicité des venins est également possible

## TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

- . Les atteintes rénales
  - . La plus fréquente : syndrome néphrotique
  - . Surtout décrit pour les venins d'abeille plus que pour les venins de guêpe
  - . Délai entre piqûre d'insecte et syndrome néphrotique de 5 jours à 2 semaines
  - . Souvent après piqûre unique, mais des piqûres multiples sont parfois signalées
  - . Le mécanisme n'est pas élucidé



## TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

- **Les atteintes cardiaques**
  - Le syndrome de Kounis est une authentique réaction allergique au niveau cardiaque avec libération de médiateurs mastocytaires agissant directement sur l'endothélium coronarien
  - Ce syndrome a été décrit lors de piqûres d'hyménoptère mais également lors d'allergie médicamenteuse ou alimentaire
  - Il peut survenir en contexte anaphylactique plus général, mais aussi isolément
  - Sur le plan physiopathologique, il peut être difficile de le distinguer d'une complication de la réaction anaphylactique avec vasoconstriction aiguë des artères coronaires voire de l'effet des traitements anti anaphylactiques type adrénaline

## TABLEAUX CLINIQUES ATYPIQUES

- **Tableaux divers**
  - Anémie hémolytique dans un tableau d'hémolyse, d'insuffisance rénale aiguë et de rhabdomyolyse dans des cas d'envenimation massive
  - Urticaire au froid

## LES FACTEURS DE RISQUE

- **Sévérité de la réaction initiale**

- 5% après RLR
- 15-30% après RS légère
- 50% après RS

- **Age**

- En général, RS moins sévères chez enfant que chez adulte
- Adulte âgé : défaillance cardio-vasculaire = décès plus fréquents

- **Hyménoptère responsable**

- Abeille donne plus de RS (50%) que la guêpe (25%)
- Dangerosité du frelon

- **Intervalle de temps entre 2 piqûres**

- Risque élevé si intervalle court (entre 2 semaines et 2 mois)
- Controverse si > 5 ans : risque 5 à 80 %

- **Fréquence des piqûres**

- Gravité des réactions inversement proportionnelle au nombre de piqûres annuelles chez apiculteurs

- **Pathologies associées**

- Pathologies cardio-vasculaires
- Traitement bêtabloquant ou IEC
- Mastocytose
- Tryptasémie élevée (avec ou sans mastocytose)

- **Conditions de vie**

- Lieu de vie
- Profession
- Loisirs

- **Facteurs psychologiques**

- Anxiété
- Terrain neurodystonique

## LE BILAN ALLERGOLOGIQUE

- Réalisé à distance de l'accident (au moins 30 à 45 jours)
- Comprend principalement :
  - . l'anamnèse
  - . les tests cutanés
  - . les dosages d'IgE
- Objectifs :
  - . confirmer la nature IgE-médiée de la réaction clinique, notamment en cas de projet d'ITA
  - . identifier le mieux possible l'insecte responsable

## Sensibilité et Spécificité

### Sensibilité

Pourcentage des tests  
**positifs** chez les sujets  
**allergiques**

### Spécificité

Pourcentage des tests  
**négatifs** chez les sujets  
**non allergiques**

*SAINTE-LAUDY J. -Allergie et Immunologie, 1999, vol 31, hors série, 18-22.*

## Valeurs prédictives

### Valeur prédictive

#### POSITIVE

Probabilité que des patients  
ayant un **test positif** soient  
réellement

**allergiques**

### Valeur prédictive

#### NEGATIVE

Probabilité que des patients  
ayant un **test négatif** soient  
réellement

**non allergiques**

*SAMPSON H.A. - Rev. Fr. Allergol., 1998, 38 (10), 914-920.*

## L'ANAMNESE

- Préciser le stade clinique
- Rechercher les facteurs de risque
- Evoquer certains diagnostics différentiels :
  - syncope vagale
  - angio-œdème héréditaire
  - attaque de panique
- Participe à l'identification de l'insecte
  - présence ou non d'un dard sur la peau
  - reconnaissance d'après photos

## LES TESTS CUTANES

### ▪ **Venins : abeille, guêpe vespula, guêpe poliste**

- IDR de 0,05ml car les Prick-Tests manquent de sensibilité (Goldberg A, 2007) :
- Soit avec échelle de positivité par concentrations croissantes en commençant par exemple à 0,001 $\mu$ g/ml
- Soit en concentration unique : selon les équipes, discussion encore ouverte entre 1 $\mu$ g/ml et 0,1 $\mu$ g/ml

▪ **La sensibilité des IDR est de 90 %** à une concentration de venin de 1 $\mu$ g/ml (Georgitis JW et al, 1985)

▪ **En fonction de la gravité de la réaction** et des facteurs associés, les tests peuvent être débutés par une IDR à concentration moindre (0,0001 $\mu$ g/ml, 0,00001 $\mu$ g/ml, ...)

## Les venins de guêpes utilisables

- Guêpes vespula

- Vespula (Am) = maculifrons, flavopilosa, squamosa, vidua, vulgaris, etc...
- Vespula (E) = vulgaris, germanica, rufa, ...
- Alyostal venin de guêpes Vespula = mélange de plusieurs espèces
- composition en protéines : phospholipase A1, hyaluronidase, antigène 5, phosphatase acide

- Guêpes polistes

- Polistes (Am) = exclamans, apachus, fuscatus, annularis, ...
- Polistes (E) = dominulus, gallicus, nimpha, ...
- Alyostal venin de guêpes Polistes = mélange de plusieurs espèces
- composition en protéines : antigène 5, hyaluronidase, phospholipase A1

## Les venins d'abeille utilisables

- Abeilles

- Apis mellifera (E)
- A. mellifera scutellata (Am)

- Bourdons

- Bombus terrestris (E)
- Bombus pennsylvanicus (Am)

Seule Apis mellifera est disponible



## Les venins de frelons utilisables

- Frelons (Wasps)

- Dolichovespula (Am) = arenaria, maculata
- Dolichovespula (E) = media, sylvestris, saxonica, ...

- Frelons (Hornets)

- Vespa (E) = crabro, orientalis
- Vespa mandarinia (Am)
- Vespa velutina

**Non disponibles en France**

## Evolution des tests cutanés après piqûre

- Au bout d'un mois : 30% sont positifs
- Parmi ces 30% :
  - 70% restent positifs après deux ans
  - 50% restent positifs après trois ans
  - Puis : diminution de 10% par an
- Parmi les positifs sans histoire clinique grave :
  - 17% feront une réaction généralisée ultérieure (Golden 2005)

## Discussion sur leur valeur prédictive

- Absence de corrélation entre la réactivité cutanée et l'importance des réactions systémiques
- Si la piqûre est ancienne, la réactivité cutanée est atténuée mais le risque de réactions systémiques persiste (Golden DB et al, 1989)
- 20% des individus sans réaction systémique ont des tests diagnostiques positifs (cutanés et biologiques)
- 30 à 50% seulement des patients avec tests diagnostiques positifs réagiront à une piqûre ultérieure
- A histoire clinique identique, le venin d'abeille est plus réactif que le venin de Vespula (Müller U et al, 1990)

**Donc mauvaise valeur prédictive**

## Diagnostic paraclinique d'allergie au VH

### \* Tests cutanés:

#### \* Indications:

- \* Symptômes systémiques après piqure d'hyménoptères
- \* à distance de l'accident: 30-45 jours

#### \* IDR au venin d'abeille, guêpe vespula +/- poliste

- \* Selon histoire clinique et sensibilisation IgE
- \* Concentrations sériées de 0,0001 µg/ml jusqu'à 1µg/ml
- \* Volume 0,03-0,05 ml
- \* Diamètre de la papule dépassant la papule d'injection
- \* Sous MEOPA/Entonnox +++

## LES DOSAGES BIOLOGIQUES

### Les IgE spécifiques

- Technique CAP System Phadia ou Immulite Siemens (non comparable)
- Bonne sensibilité mais manque de spécificité
  - du fait de réactivités croisées partielles
    - entre guêpes *Vespula* et *Polistes*
    - entre espèces américaines et espèces européennes de *Polistes*
    - entre frelon (*V. crabro*) et guêpes *Vespula*
    - entre abeille et bourdon
  - du fait de la présence possible d'IgE anti-CCD

## Intérêt des mesures du taux d'IgE

- Sensibilité < aux IDR si la mesure est faite plus d'un an après la piqûre (*Mosbech H et al, 1984*)
- La sensibilité peut disparaître à 3 ans dans 40 % des cas (*Golden DB et al, 1989*)
- Si le dosage est négatif devant une clinique évocatrice, il doit être répété quelques semaines plus tard (*Goldberg A et al, 1997*)
- Une variation rapide dans le taux des IgE spécifiques entre 2 dosages est un argument pour impliquer la responsabilité clinique du venin suspecté (*Rueff F et al, 2003*)
- Des sensibilisations asymptomatiques peuvent s'observer chez les patients à taux élevé d'IgE totales (*Sturm GJ et al, 2009*)

## LES DOUBLES SENSIBILISATIONS

## Les doubles sensibilisations

- Les véritables doubles allergies sont plutôt rares
- Mais les doubles positivités abeille-guêpe sont assez fréquentes :
  - chez 10 à 20% des personnes positives pour un hyménoptère dans la population générale
  - dans le cas d'une exploration après réaction systémique ces taux montent à 30-50 %.
  - Abeille-guêpe *Vespula* : 30 % (IgE spécifiques) (Egner W et al, 1998)
  - Guêpe *Vespula*-*Polistes* : plus de 50 % (IgE spécifiques) (Caruso B et al, 2007)

## LES REACTIONS CROISEES

## Analogie de structure des Hyaluronidases

- Allergène majeur du venin d'abeille (Api m2) (Lu G et al, 1995)
- L'allergène croisé le plus courant entre abeille et guêpe *Vespula* (Wypich J et al, 1989)
- Homologie de structure 50 % avec la hyaluronidase de la guêpe *Vespula* (Ves v 2)
- La Hyaluronidase de *Vespula* a 90 % d'homologie avec la hyaluronidase de *Dolichovespula*
- Moins impliquée dans les réactions croisées que les CCD (Jin C et al, 2010)

## Déterminants carbohydrates CCD

- **Les Carbohydrates Cross-reactive Determinants (CCD)**
  - glycoprotéines arborant un fucose 1,3 sur leurs chaînes glucidiques responsables d'une IgE-réactivité glucidique
- **Fréquemment impliqués, au moins pour les tests in vitro**
  - La hyaluronidase est riche en épitopes carbohydrates N glycane  $\alpha$ -1-3 fucosylé (Kolarich, 2005)
  - D'autres allergènes sont également glycosylés :
    - Phospholipase A 2
    - Phosphatase acide
    - Dipeptidylpeptidase IV (Ves v3)
    - Phospholipase A 1 chez *V. squamosa* mais pas dans toutes les espèces de *Vespula* (Hoffman DR, 2006)
- **Présents aussi dans de nombreuses sources d'allergie, pollen, latex, aliments**

## Conséquences des IgE anti-CDD

- L'homologie entre chaînes glucidiques entraîne des réactions croisées
  - entre les venins eux-mêmes
  - entre les pollens et les venins
  - entre le latex et les venins
- Cette réactivité croisée joue dans tous les sens
- Les IgE anti-CCD n'ont, a priori, pas d'impact in vivo mais constituent une gêne au diagnostic

## Importance du problème

- 91 % des sujets positifs en CAP pour abeille et guêpe étaient trouvés positifs en CAP pour la broméline. A contrario, aucun des mono-positifs abeille ou guêpe n'était positif pour la broméline (Mairesse M.)
- La positivité pour le pollen de colza et/ou la broméline et/ou la peroxydase de raifort (HRP) est retrouvée chez environ 75% des patients doublement positifs abeille et guêpe (Jappe U.)
- Mais attention : la présence d'IgE anti-CCD n'est pas systématiquement synonyme d'une fausse double positivité

## Mise en évidence du rôle des CCD

- Demander en cas de double sensibilisation
- un RAST pour broméline ou raifort
  - **Si positif** : marque la réactivité spécifique pour les CCD
  - **Si négatif** : n'exclut pas totalement la présence de CCD si leur taux est faible

(27 % de sérums positifs pour les CCD avec RAST broméline négatif) Jin C et al, 2010

## Techniques d'inhibition

- Intérêt pour mettre en évidence une sensibilisation croisée
  - Inhibition RAST
  - Inhibition TAB
  - Inhibition western blot
- Peuvent permettre d'éviter des doubles ITS



# LES ALLERGENES MOLECULAIRES

## APPORT DES RECOMBINANTS

- Mise à disposition d'allergènes recombinants spécifiques

-Abeille :

.phospholipase A 2            Api m 1

.icarapine                      Api m 10

-Vespula :

.phospholipase A1            Ves v 1

.antigène 5                      Ves v 5

-Polistes :

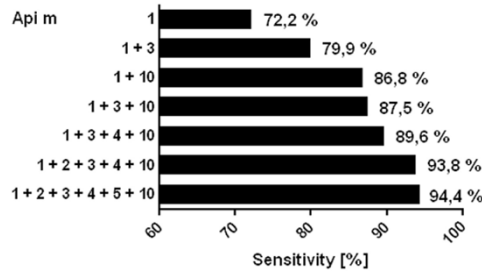
.antigène 5                      Pol d 5

- Ils ne sont pas glycosylés d'où absence de réactivité croisée pour les CCD

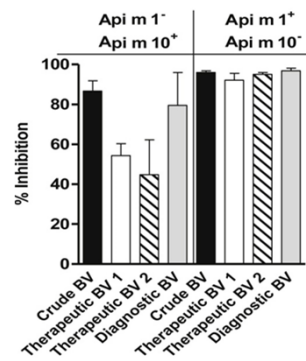
## Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy

Julian Köhler, MS, Simon Blank, PhD, Sabine Müller, MD, Frank Bantleon, DiplBiol, Marcel Frick, MS, Johannes Huss-Marp, MD, Jonas Lidholm, PhD, Edzard Spillner, PhD, Thilo Jakob, MD

*Journal of Allergy and Clinical Immunology*  
Volume 133, Issue 5, Pages 1383-1389.e6 (May 2014)  
DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.060



Diagnostic sensitivity of sIgE to different combinations of HBV allergens. Detection of IgE reactivity to a panel of HBV allergens increases diagnostic sensitivity in patients with HBV allergy (n 5 144)



## LEURS LIMITES

- En seconde intention pour préciser l'insecte en cas de double positivité
- Attention à l'interprétation de ces recombinants: la clinique prime (il peut y avoir des faux positifs ou des faux négatifs)
- Les recombinants Pol d5 et Ves v5 ne permettent pas d'identifier l'insecte responsable en cas de double positivité, ces allergènes sont très similaires
- Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de venin entier reste donc l'examen biologique de première intention

## LES AUTRES DOSAGES BIOLOGIQUES

### TRYPTASEMIE

- Le taux de tryptase est à doser dans les suites immédiates d'une réaction anaphylactique, à 30 min, 2-3 h puis 24 h, pour préciser le mécanisme allergique
- Dans le bilan, la **tryptasémie de base** est à demander systématiquement pour tout patient présentant une réaction systémique à une piqûre d'hyménoptère (également conseillé pour les réactions loco-régionales avec aggravation progressive)
- Recherche d'une mastocytose sous-jacente
- Une augmentation du taux de tryptase est un facteur de risque de réaction sévère à prendre en compte pour l'indication de l'ITS
  - Une tryptase supérieure à 20 µg/l justifie une ITS à vie
  - Pour un seuil entre 11,4 et 20 µg/l, l'indication à vie peut dépendre du contexte clinique et de la réaction
  - Les limites de ces seuils sont néanmoins encore à discuter et à prouver dans l'état actuel des connaissances

## Tests cellulaires dans les cas difficiles

- Proposés en seconde intention en cas de discordance entre histoire clinique et bilan standard (tests et IgE spécifiques)
- Le plus utilisé : test d'activation des basophiles en cytométrie de flux avec comme marqueur le CD 63
  - Bonne sensibilité : 85 à 100 %
  - Bonne spécificité : 83 à 100 %
- Intérêt : contourner les problèmes liés aux CCD
- Inconvénients :
  - Les IgE de faible affinité sont mal détectées
  - Mal standardisés, peu accessibles, laboratoires très spécialisés
  - difficultés techniques d'acheminement des prélèvements
  - Non remboursés

## Clinique positive avec bilan négatif

- Le délai entre la piqûre et le bilan est trop court (période réfractaire) ou trop long .
- L'insecte testé est inadapté : c'est le cas pour les espèces américaines de bourdons ou de guêpes Polistes chez des patients piqués par un insecte européen
- L'insecte piqueur peut aussi être un aculéate non social confondu avec les Vespides
- Il est possible qu'une fraction des allergies aux venins d'hyménoptères soit non IgE-médiée
- Il faut savoir renouveler le bilan

# L'ITA

## PRINCIPE DE DÉSENSIBILISATION

2 principes:

- Inhibition de la production d'IgE spécifiques;
- Inhibition des voies effectrices activées par le pontage des IgE à la surface cellulaire.

Cellules T régulatrices adaptatives (T rég, Tr1):

- √ de la production d'IL4, IL5 et IL13 par les LyTh2
- √ de la production de mastocytes, PNB, PNEo
- √ de la synthèse d'IgE spécifiques par les plasmocytes -> IgG4





Le risque de récurrence d'une réaction générale :

- est beaucoup plus important avec l'abeille qu'avec la guêpe : 50 vs 25 %.
- est lié à un intervalle court, de deux semaines à deux mois, entre deux piqûres.
- mais un intervalle de plusieurs années (dix ans), chez un sujet toujours sensibilisé, représente un risque de récurrence de 20% en cas de nouvelle piqûre.
- comme pour la sensibilisation, le risque est inversement proportionnel au nombre de piqûres reçues sur l'année

## CHEZ L'ENFANT

- D'une manière générale, les réactions sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte : 40 vs 70 %.
- Les récurrences sont souvent identiques voire moins sévères que la réaction clinique initiale chez les enfants.
- Un enfant ayant un antécédent de réaction générale légère a un risque identique à celui présentant une réaction locale étendue de refaire une réaction générale lors d'une nouvelle piqûre

## CHEZ LES SUJETS AGES

- La mortalité est plus fréquente chez le sujet âgé comparé à l'enfant et à l'adulte jeune

*J. Birnbaum / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 45 (2005) 489-492*

## LES INDICATIONS de L'ITA aux

Type de réaction	Tests diagnostiques (cutanés et/ou biologiques)	Indication ITS
Symptômes respiratoires ou cardiovasculaires (grade III, IV)	Positif	Oui
	Négatif	Non
Urticaire ou réaction systémique légère (grade II, +/- I) si facteurs de risque ou diminution de la qualité de vie	Positif	Oui
	Négatif	Non
réaction locale ou loco-régionale	Positif ou Négatif	Non
réaction inhabituelle	Positif ou Négatif	Non

*Oude-Elberink JNG, deMonchy JGR, vanderHeide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jacket allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2002;110:174-82.*

## ITA et cas particuliers

- **Grossesse**
  - Elle représente une contre-indication pour débuter une désensibilisation
  - mais peut être poursuivie pendant une grossesse si elle est bien tolérée
- **Traitement par bêtabloquant**
  - l'arrêt des bêtabloquants représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation de sa maladie cardiaque que de présenter une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation.
  - Demander au cardiologue le remplacement des bêtabloquants. Si leur arrêt est préjudiciable pour le patient et s'il existe une nécessité impérative de le désensibiliser au venin d'hyménoptère, cette désensibilisation se fera sous bêtabloquant (*Müller UR, Haerberli G. Use of bêtablockers during immunotherapy for hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;115:606-10*)
- **Mastocytose**
  - Elle n'est pas une contre-indication à la désensibilisation, au contraire!
  - ITA parfois mal tolérée avec réactions secondaires systémiques obligeant son arrêt (*Oude-Elberink JNG, deMonchy JGR, Kors J, vanDoormal J, Dubois A. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting despite venom immunotherapy in two patients with mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1997;99:153-4*)



## Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy in Mastocytosis Patients

Marek Niedoszytko  
Immunol Allergy Clin N Am 34 (2014) 365-381

**Table 4**  
Side effects of venom immunotherapy (VIT) in mastocytosis patients

Authors, <sup>ref.</sup> Year	VIT	No. (%) of Mastocytosis Patients		
		Total	Systemic	Adrenaline <sup>a</sup> was Used or Caused Discontinuation of Treatment <sup>a</sup>
Rueff et al, <sup>24</sup> 2006	48 mastocytosis	9 (18.8) build-up phase of VIT	9 (18.8) build-up phase of VIT	2*
Dubois, <sup>21</sup> 2004	7 ISM	6 (85)	6 (85)	4
Bonadonna et al, <sup>23</sup> 2009	16 ISM (2 UP+, 14 UP-)	2 (12.5)	0	0
Haerberli et al, <sup>14</sup> 2003	10 patients with tryptase >13.5 µg/L and sting challenge performed	1 (10)	1 (10)	0
Fricker et al, <sup>30</sup> 1997	3 ISM UP+ 3 ISM UP- 4 UP, no bone marrow diagnosis	2 (20)	1 (10)	0
González de Olano et al, <sup>15</sup> 2007	21 ISM (5 UP+, 16 UP-)	6 (29) 3 build-up, 3 maintenance phase of VIT	5 (24)	1
Engler & Davis, <sup>53</sup> 1994	4 UP, 1 ISM	2 (33)	2 (33)	2
Mueller, <sup>2</sup> 1996				
Oude Elberink et al, <sup>12</sup> 1997				
Bonadonna et al, <sup>24</sup> in press	77 ISM (12 UP+, 65 UP-) MMAS 7	10 (8.4)	4 (build-up) (4.8)	1
<b>Total</b>	<b>201</b>	<b>38 (18.9)</b>	<b>28 (13.9)</b>	<b>10 (5.0)</b>

Abbreviation: UP, urticaria pigmentosa.  
\* Unpublished data.

## Maladies auto-immunes et désensibilisation aux hyménoptères

D. Fagedet, J.-P. Jacquier, L. Bouillet, F. Berard Ensemble du groupe « insectes piqueurs » de la SFA  
Revue française d'allergologie 54 (2014) 192–194

Linneberg, en 2012, a réalisé une étude pharmaco-épidémiologique pour évaluer les effets à long-terme de l'IT, en particulier sur les MAI [19]. Il a pour cela utilisé le registre national danois de janvier 1997 à décembre 2006. Il a comparé les patients nouvellement traités par IT versus un traitement anti-allergique conventionnel. Différents extraits allergéniques étaient inclus dont les venins. Les patients étaient exclus en cas de MAI ou pathologie cardiovasculaire préexistante. Il a ainsi inclus 18 841 patients dans le groupe IT versus 428 484 dans le groupe témoin. Il a retrouvé moins de maladies auto-immunes dans la population désensibilisée (206 [1,1 %] versus 6071 [1,4 %], HR 0,84 [0,72–0,98]) après appariement avec l'âge, les revenus et la profession. Cette étude est donc rassurante mais on peut regretter que les vascularites n'aient pas été comptées parmi les MAI étudiées.

En 2011, Cox, dans une mise au point sur l'immunothérapie, a conclu que celle-ci pouvait être proposée chez les patients ayant une MAI [20].

En conclusion, les MAI restent, dans l'AMM, une contre-indication à l'IT sous-cutanée au venin d'hyménoptères, mais aucun argument épidémiologique ni immunologique ne le justifie. Il faut faire preuve de bon sens et la proposer pour les patients présentant une pathologie équilibrée ou un risque vital allergique, en évaluant la balance bénéfice/risque. L'allergie au venin d'hyménoptères reste en effet une maladie grave (32 décès par an en France) qui doit être traitée de façon optimale.

Nous sommes partisans de la mise en place d'une étude prospective dont l'objectif principal serait de vérifier l'innocuité de l'IT chez les allergiques souffrant de MAI. Dans un premier temps, le groupe de travail « insectes piqueurs » de la Société française d'allergologie met en place un recueil de cas (contact : dfagedet@yahoo.fr ou catherine.neukirch@bch.aphp.fr) et ne retient pas pour l'instant de contre-indication absolue à l'IT dans les contextes dysimmunitaires.

## CHOIX DU VENIN

- Hyménoptère identifié
  - tests cutanés et/ou IgEs positifs au même venin : désensibilisation à ce venin
  - tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins : désensibilisation uniquement vis-à-vis du venin de l'insecte identifié
  - Dans le cas particulier d'une piqûre de guêpe, il est indiqué dans les régions du Sud de la France : faire une double désensibilisation Vespula et Poliste quand le bilan biologique est positif
- Hyménoptère non identifié
  - tests cutanés et/ou IgEs positifs à un seul venin : désensibilisation à ce venin
  - tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins : désensibilisation vis-à-vis de l'ensemble des venins pour lesquels le patient a un bilan biologique positif

## CAS DU FRELON

- Hyménoptère identifié comme un frelon
- tests cutanés et/ou IgEs positifs à la Vespula
- pas de désensibilisation spécifique possible vis-à-vis du frelon car il n'existe pas d'extrait de Vespa crabro.
- Indication d'une désensibilisation avec le venin de Vespula du fait d'importantes réactions croisées entre ces deux venins qui n'existent pas avec les autres «frelons américains»
- Dose d'entretien doublée
- Prescription d'adrénaline nécessaire

## CAS DU BOURDON

- Hyménoptère identifié comme un bourdon
- Tests cutanés et/ou IgEs positifs à l'abeille
  - désensibilisation possible au venin d'abeille (double dose)
  - deux tableaux cliniques :
    - soit allergie au bourdon après une sensibilisation par piqûre d'abeille, allergie impliquant probablement des allergènes communs abeille et bourdon, d'où une désensibilisation efficace avec le venin d'abeille ;
    - soit sensibilisation par piqûre de bourdon, exposition professionnelle par exemple, et de ce fait allergie probable vis-à-vis des allergènes propres du bourdon expliquant dans ce dernier cas des échecs à la désensibilisation avec le venin d'abeille
- Prescription d'adrénaline nécessaire

*Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. Curr Opin Allergy Immunol 2001;1:361-5.*

## Protocole ITA

- Protocole en 3 heures 30 (maintenant largement admis au niveau national et européen)
  - J1 : dose cumulée de 100 µg en six injections
  - J15 : dose cumulée de 100 µg en deux injections de 50 µg
  - J 45 : une seule injection de 100 µg
- Rappels mensuels la première année
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année : espacement à six semaines
- 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année: espacement à huit semaines
- Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de cinq ans, les rappels sont effectués toutes les huit semaines

*Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. Clin Exp Allergy 1993;23:226-30.*

POSITION PAPER EAACI 1993 <sup>1</sup>		PROTOCOLE			
JOUR	HEURE	ULTRA RUSH	RUSH	SEMI RAPIDE	CONVENTIONNEL
Dose de venin en µg					
JOUR 1	0	0,1	0,01	0,001	0,01
	0,5	1	0,1	0,01	0,1
	1	10	1	0,1	
	1,5	20			
	2,5	30			
JOUR 2	3,5	40			
	0		4		
	1		8		
	2		10		
	3		20		
JOUR 3	0		40		
	1		60		
	2		80		
JOUR 4			100		
JOUR 8	0		100	1	1
	1			5	2
	2			10	
JOUR 15	0	50	100	20	4
	1	50		30	8
JOUR 22	0			50	10
	1			50	20
JOUR 29			100	100	40
JOUR 36				100	60
JOUR 43		100	100		80
JOUR 50					100
JOUR 57					100
JOUR 64				100	
JOUR 71		100	100		100
JOUR 78					
JOUR 85					100
JOUR 92				100	
JOUR 99		100	100		
JOUR 106					100

## Dose d'entretien

- La dose de rappel est de 100 µg pour la majorité des patients. Elle ne doit en aucun cas être inférieure à cette dose, car alors l'efficacité de la désensibilisation est mauvaise.
- Augmentation à 200 µg dans certains cas :
  - profession exposée, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation
  - patients présentant une mastocytose associée.
  - allergies au frelon ou au bourdon

*Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy Immunol Clin 2001;108:1027-32.*

## ITS: protocole pour Médecin traitant

Nom :  
Prénom :  
Date de naissance :  
Poids :  
Venin :  
Protocole :  
Date de début de désensibilisation :  
Trousse d'urgence :  
Anti-histaminique :  
Corticoïdes  
Adrénaline :  
**Consignes pour l'injection de rappel mensuelle :**  
Avoir la « trousse d'urgence » à portée de main en cas de réaction allergique  
**-Donner 1 antihistaminique 30 min avant de commencer le traitement**  
Reconstituer la solution de venin en injectant 1,1 ml de solution phénolée dans le flacon de 110 µg de lyophilisat de venin  
injection 1 ml en **sous-cutanée profonde dans la région deltoïdienne**  
**Aspirer avant d'injecter** si présence de sang au retour, injecter ailleurs  
**Ne pas faire d'effort physique intense dans les heures suivant l'injection**  
**Garder l'enfant en surveillance 30 min après l'injection**  
En cas de réaction locale importante reprendre une dose d'antihistaminique dans les heures suivantes  
- Reporter l'injection de quelques jours en cas de pathologie infectieuse fébrile

## Effets indésirables

- Facteurs de mauvaise tolérance :

- l'allergie au venin d'abeille
- la phase d'augmentation des doses de venins
- la sévérité de la réaction initiale

*Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultrarush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 2003;33:58-64.*

- La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses :

- diminue la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses
- augmente l'efficacité de la désensibilisation .
- il est recommandé de prescrire un antihistaminique per os 24 à 48 heures avant la désensibilisation et de le poursuivre pendant deux à trois jours

*Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:81-6.*

Intérêt d'un traitement par Omalizumab dans le cadre d'une immunothérapie spécifique  
 Recueil d'expérience et analyse de la littérature

J.-P. Oster, F. Lavaud, A. Bentaleb, Y. Bloch, J.-L. Bourrain, P. Carré, G. Devouassoux, G. Newinger, M. Verdaguer, F. de Blay  
*Rev Fr Allergol* (2014)

ITS et omalizumab : recueil d'expérience.

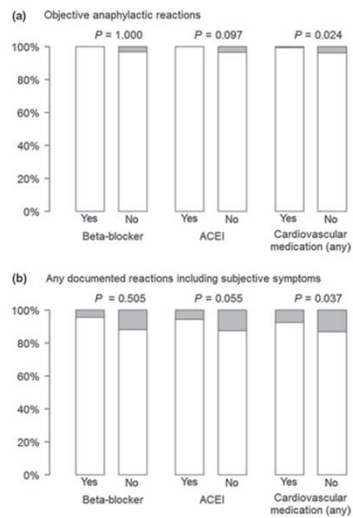
Allergène ITS	Dose théorique omalizumab	Dose initiale omalizumab	Dose entretien omalizumab	Mastocytose	Tolérance ITS seule	Efficacité association ITS omalizumab	Asthme
Venin abeille	300 mg 1 fois/mois	150 mg 1 mois avant ITS	150 mg 1 h avant injection ITS	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	150 mg 1 fois/mois	150 mg 3 mois avant ITS	150 mg 1 fois/mois	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	225 mg 2 fois/mois	150 mg 1 fois/mois	150 mg 1 fois/mois Puis 75 mg 1 fois/mois	Non	Anaphylaxie cutanée et respiratoire	Oui	Non
Venin abeille	375 mg 2 fois/mois	375 mg à J-15 et J-1 ITS	375 mg 2 fois/mois	Non	Choc anaphylactique	Oui (échec de la tentative d'arrêt de l'omalizumab)	Non
Venin abeille	300 mg 1 fois/mois	300 mg 1 fois/mois	150 mg 1 fois/mois 45 min avant injection ITS	Non	Choc anaphylactique	Oui	Non
Venin abeille	150 mg 1 fois/mois	150 mg 2 mois avant ITS	Néant	Non	Anaphylaxie cutanée et respiratoire	Oui	Non
		150 mg 1 fois/mois 3 mois avant ITS					

Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenopter venom immunotherapy build-up phase

J. Stoevesandt, J. Hain, I. Stolze, A. Kerstan and A. Trautmann  
*Clinical Et Experimental Allergy*, 44, 747-755

In conclusion, our study provides convincing evidence that ACEI do not increase the incidence of VIT-related SR as has been suggested by previous studies

If ever severe VIT-induced SR are thought to be related to treatment with an ACEI in an individual case, a subsequent change of medication or temporary discontinuation prior to VIT injections remain an option [5, 6].



## Critères d'arrêt de la désensibilisation

- Elle doit être au minimum de cinq ans et peut alors être arrêtée dans la majorité des cas
- Mais chez certains patients, la désensibilisation pourra se poursuivre au-delà, voire à vie
- Les facteurs qui doivent être discutés au moment de l'arrêt sont :
  - l'âge (pathologie cardiovasculaire associée)
  - L'allergie au venin d'abeille (profession exposée)
  - la réaction initiale sévère (grade 3 et 4)
  - la mauvaise tolérance de la désensibilisation
  - une réaction générale à une piqûre sous désensibilisation
  - la mastocytose, un taux élevé de tryptase sérique
  - la persistance d'une forte sensibilité cutanée et/ou sérique (identique au bilan initial)

*Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000;105:385-90.*

## Traitement : Immunothérapie spécifique

### \* Indications:

- \* Réaction allergique de grade III ou IV (ou II avec FDR)
- \* + Bilan allergologique positif

### \* Contre-indications:

- \* Identiques à celles de l'adulte

### \* Protocoles:

- \* Identique aux protocoles de rush de l'adulte
- \* Un essai de protocole de rush abeille avec 50 µg de venin: efficacité??
- \* Patch Emla systématique et Entonnox pour le J0

### \* Durée:

- \* (3) à 5 ans (réactions sévères)
- \* Enfants d'apiculteurs: À vie tant que contacts réguliers avec le domicile parental

## Durée de la protection

- La désensibilisation, chez les enfants, diminue significativement le risque de réactions générales en cas de nouvelle piqûre 10 à 20 ans après un arrêt de la désensibilisation dont la durée moyenne avait été de 3,5 ans
- Ce bénéfice prolongé est nettement supérieur à celui de l'adulte avec 13,5 % de récurrence après sept ans d'arrêt

*Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children with or without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004;351:668–74.*

- Dans tous les cas, s'il persiste à l'arrêt un bilan cutané et/ou sanguin positif, la prescription d'adrénaline auto-injectable est nécessaire

## Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update

Robbie D Peseck and Richard F Lockey

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014, 14:340-346

### KEY POINTS

- VIT is the most effective treatment for Hymenoptera sting-induced SARs.
- Controversy exists about the cost-effectiveness of VIT and the ideal subject for whom it should be prescribed.
- Safety of VIT is always a concern, especially in high-risk populations and with rapid buildup protocols. However, most SARs from VIT are mild.
- No deaths from VIT are reported in the world's literature.

### DURATION OF THERAPY

- (1) consider discontinuation of VIT if
  - (a) completion of 3–5 years of therapy;
  - (b) conversion to
    - (i) negative skin testing;
    - (ii) negative venom-specific IgE testing;
  - (c) negative sting challenge test;
  - (d) increase in venom-specific IgG4 levels;
- (2) consider lifelong VIT if
  - (a) near-fatal SAR following initial sting;
  - (b) diagnosis of mast cell disorder (systemic mastocytosis, mast cell activation syndrome, and monoclonal mast cell activation syndrome) or elevated baseline serum tryptase greater than 11.4 µg/l;
  - (c) positive skin testing after 5 years of VIT;
  - (d) serious (grade 2–4) SAR sustained during VIT.



# Traitement: Protocole d'accueil individualisé

## ALLERGIE AU VENIN D'ABEILLE = PLAN D'ACTION EN URGENCE

ENFANT :  
POIDS : kg

DATE:  
AGÉ :

### EN CAS DE PIQURE D'ABEILLE:

RETRAIT DU DARD SANS DELAI PAR GRATTAGE SANS PRESSER LE SAC A VENIN, DESINFECTON AVEC UNE COMPRESSE ALCOOLISEE , NOTER L' HEURE, SURVEILLER L' ENFANT, INFORMER LES PARENTS

### 1) INJECTER LE JEXT 0,30 (FACE EXTERIEURE DE LA CUISSE)

#### RÉACTION SÉVÈRE

- Ma voix change
- J'ai du mal à parler
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Je me gratte les mains, les pieds, la tête
- Je me sens mal ou bizarre, je fais un malaise

1 seul signe suffit!

**ATTENTION ! CELA PEUT ÊTRE GRAVE  
FAITES POUR MOI RAPIDEMENT LES  
BONS GESTES**



Enlevez le bouchon  
jeune



Placez l'extrémité noire  
du stylo sur la face  
extérieure de la cuisse  
à angle droit



Appuyez fermement  
jusqu'à entendre un  
clic, en tenant la cuisse  
et maintenez appuyé  
pendant 10 secondes



Puis massez  
la zone d'injection

- 2) **APPELER LE SAMU (15 ou 112)**
- 3) **Si gêne respiratoire: Ventoline 2à 10 bf toutes les 10 min pendant 1 h**
- 3) **corticoïde oral : SOLUPRED orodispersible 20 mg : 3 cp**

#### RÉACTION LÉGÈRE

- Ma bouche pique ou gratte, mon nez coule
- Mes lèvres gonflent
- J'ai des plaques rouges qui grattent
- J'ai un peu mal au ventre et envie de vomir

**MAIS JE PARLE ET RESPIRE BIEN**

- 1) **ANTIHISTAMINIQUE: AERIUS suspension : 5 ml  
SOLUPRED cp 20 mg: 3 cp**
- 2) **SURVEILLER L'ENFANT  
prévenir les parents**
- 3) **SI AGGRAVATION**

Traiter comme une réaction  
sévère

**L'adrénaline sauve la vie, ma trousse doit toujours être avec moi**

## EVOLUTION

## Evolution avec ou sans ITS chez l'enfant

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy

David B.K. Golden, M.D., Anne Kagey-Sobotka, Ph.D., Philip S. Norman, M.D.,  
Robert G. Hamilton, Ph.D., and Lawrence M. Lichtenstein, M.D., Ph.D.

#### \* Objectif de l'étude:

Evaluer le **devenir** des enfants ayant présenté une réaction allergique aux piqûres d'insectes dans l'enfance **10 à 20 ans après** chez des **patients ayant reçus ou non une ITS**

#### ★ Méthodes:

Etude rétrospective

1033 enfants diagnostiqués allergiques au VH entre 1978 et 1985

Enquête téléphonique ou par mail entre 01/1997 et 01/2000

Evaluation devenir après nouvelles piqûres entre 1987 et 1999

**Table 1. Allergy to Insect Stings Studied in 1033 Children at Johns Hopkins Medical Institutions, 1978–1987.**

Type of Reaction and Group	No. of Patients	No Venom Immunotherapy	Venom Immunotherapy
Mild (cutaneous) systemic*	462	352	110
Patients enrolled, 1978–1982†			
Randomized		61	45
Not randomized		113	23
Additional patients (not randomized) enrolled, 1978–1985‡		178	42
Moderate-to-severe systemic	345		
Patients (not randomized) advised to undergo venom immunotherapy		99	246
Large local	226		
No venom immunotherapy		226	0

\* In mild systemic (cutaneous) reactions, signs and symptoms are limited to the skin (urticaria and angioedema).

† These patients were studied by Valentine et al.<sup>6</sup>

‡ These patients were studied by Schuberth et al.<sup>6</sup>

## Caractéristiques de la population étudiée

- \* **512 patients répondeurs (50%)**
  - \* ITS: 46% vs pas d'ITS: 53% (P=0.05).
  - \* Réaction systémique légère (urticaire, angioedème): 54%
  - Réaction systémique modérée à sévère : 44% (P=0.005)
- Prédominance d'Abs d'ITS et histoire de réaction légère
- \* Pas de différence entre taux de piqure et ttt, sévérité de la réaction, durée de suivi
  
- \* **Age lors de la 1<sup>ère</sup> réaction: 8 +/- 3 ans**
- \* **Durée moyenne de suivi: 18 +/- 5 ans (6-32 ans)**
- \* **Intervalle moyen entre réaction et dernière piqure: 13 +/- 4 ans**

## risque de réaction systémique en absence d'ITS

- \* **Réactions systémiques après piqure d'insecte en absence d'ITS:**
  - \* 6-10 ans après réaction originale: 21%
  - \* 11-15 ans après réaction originale: 19%
  - \* 16-20 ans après réaction originale: 15%
  - \* > 20 ans après réaction originale: 13%



**Persistance d'un risque de réaction systémique plus de 20 ans après la piqure initiale**

## Risque de réaction systémique en fonction de la réaction initiale et la réalisation d'une ITS

**Table 2. Stings and Systemic Reactions According to Type of Original Reaction and Presence or Absence of Prior Venom Immunotherapy, 1987–1999.**

Patients	Systemic Reaction		Large Local Reaction
	No Venom Immunotherapy	Venom Immunotherapy	No Venom Immunotherapy
Contacted — no./total no.	239/451	163/356	110/226
Stung — no. (%)	111 (46)	64 (39)	44 (40)
With systemic reaction — no. (%)†	19 (17)*	2 (3)*	3 (7)

\* The rate of systemic allergic reaction was significantly lower among patients with systemic allergic reactions who had received venom immunotherapy than among those who had not received venom immunotherapy ( $P=0.007$ ).  
† Percentages are of those who were stung.

**Table 3. Stings and Systemic Reactions during the Current Study (1987–1999), According to the History of Treatment and the Severity of Original Reactions (1978–1985).**

Patients	Mild (Cutaneous) Systemic Reaction		Moderate-to-Severe Systemic Reaction	
	No Venom Immunotherapy	Venom Immunotherapy	No Venom Immunotherapy	Venom Immunotherapy
Contacted/contact attempted — no./total no.	193/352	57/110	46/99	106/246
Stung — no. (%)	80 (46)	21 (37)	22 (48)	43 (43)
With systemic reaction — no. (%)	12 (13)	0*	7 (32)†	2 (5)‡

\* Among patients with mild (cutaneous) systemic reactions to insect stings ( $P=0.12$ ) for the comparison between those who had not received venom immunotherapy and those who had received venom immunotherapy.  
† Among patients who did not receive venom immunotherapy ( $P=0.05$ ) for the comparison between those with mild (cutaneous) systemic reactions to insect stings and those with moderate-to-severe reactions.  
‡ Among patients with moderate-to-severe reactions to insect stings ( $P=0.007$ ) for the comparison between those who had not received venom immunotherapy and those who had received venom immunotherapy.

SR après CSR sans ITS:

77:0

6: légère

6: modérée à sévère

SR après MSSR sans ITS:

15:0

1: - sévère

6: similaires

SR après MSSR +ITS:

2 réactions - sévères que

l'initiale

## Conclusion

- \* **Valeur pronostique de la réaction initiale**  
Muller et al 1990: risque de passer d'une LLR à une SR:  
2-4% enfant vs 5-19 % adulte
- \* Etude confirmant l'absence d'indication d'ITS en cas d'urticaire généralisée
  - \* Pas de différence significative entre ITS et pas ITS si MSR initiale
- \* **Efficacité de l'ITS:** diminution significative du risque de réaction systémique  
3 fois plus importante que celle rapportée dans les études chez l'adulte
- \* Efficacité persistante à long terme > 20 ans
- \* Durée de l'ITS chez l'enfant: 3 plutôt que 5 ans suffisant?
- \* Mais si réaction sévère recommandations d'une durée prolongée comme chez l'adulte

## Evolution dépendante de l'âge

doi: 10.1111/cea.12144

*Clinical & Experimental Allergy*, 43, 950–955

**ORIGINAL ARTICLE** Clinical Allergy

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

### Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom

A. I. Stritzke<sup>1</sup> and P. A. Eng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Kantonsspital Aarau, Switzerland and <sup>2</sup>Allergy Unit, Children's Hospital, Kantonsspital Aarau and Lucerne, Switzerland

#### \* Objectif de l'étude:

Evaluer le taux de repiqure et le type de réaction en fonction de l'âge chez des enfants ayant bénéficié d'une ITS au VH

#### \* Méthode:

Etude rétrospective de cohorte

Multicentrique: Aarau et Lucerne (Suisse), patients de région rurale et urbaine

Enfants ayant consultés pour anaphylaxie au VH d'octobre 1990 à Juin 2007

3 groupes:

Groupe I: < 6 ans

Groupe II: 6-10 ans

Groupe III: 11-16 ans

## Caractéristiques de la population étudiée

Table 1. Patient and venom immunotherapy (VIT) characteristics

	BV N (%)	VV N (%)
Number of patients	54 (61)	34 (39)
Group 1 (< 6 years)	14	3
Group 2 (6–10 years)	24	15
Group 3 (10–16 years)	16	16
Male gender	33 (67)	23 (67)
Mean age at diagnosis (years, range)	8.6 (3.7–15.4)	10.1 (4.7–15.5)
Introduction protocol of VIT		
Conventional	9 (16.7%)	4 (11.8)
Rush	2 (3.7)	2 (5.8)
Ultra-Rush	43 (79.6%)	28 (82.4)
Mean duration of VIT (years, range)	3.6 (0.4–5.6)	3.5 (0.9–5.1)
Mean observation period (years, range)	6 (0.4–15.9)	10.4 (1.7–12.4)
Active VIT at time of survey	25 (46)	19 (56)

Table 2. Number and rate of re-stings

	BV N	VV N
Number of re-stings	68	40
Number of patients re-stung (%)	32 (59)	17 (50)
Mean number of re-stings/patient (range)	2.2 (1–8)	2.35 (1–8)
Rate of re-stings per patient and year of follow-up	0.24	0.19

Durée moyenne de suivi: 7,7 ans

## Caractéristiques en fonction de l'âge lors de l'accident allergique au VH et début de l'ITS

Risque de repiqûre plus élevé chez l'enfant préscolaire

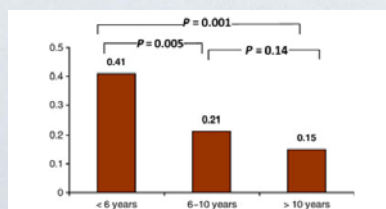


Fig. 1. Rate of re-stings per patient and year of follow-up according to age at diagnosis and commencement of venom immunotherapy (VIT).

Risque de réaction systémique plus élevé chez l'adolescent

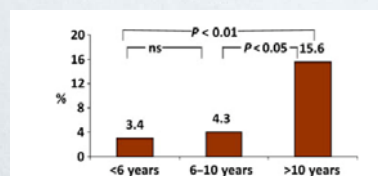


Fig. 3. Percentage of systemic allergic reaction (SAR) upon re-stings in relation to age at diagnosis.

Réactions systémiques: avant la fin de l'ITS 7 cas/8, 2 réactions sévères

Protection: 84,4% en cas d'allergie à l'abeille et 94,1% si allergie à vespula

## Conclusion

- \* L'allergie au venin d'hyménoptère est rare chez l'enfant
- \* Facteurs favorisants
  - \* Liés à l'exposition: milieu rural, jeux en extérieur, enfant d'apiculteur
  - \* réaction systémique sévère: Atopie/asthme, age élevé, sexe féminin
- \* Formes cliniques:
  - \* principalement des réactions locales larges
  - \* Formes systémiques rares
- \* Risque de récurrence persistant à long terme en absence d'ITS
- \* Adaptation des protocoles d'ITS à l'enfant
  - \* Prise en charge de la douleur et de l'anxiété
- \* Efficacité de l'ITS
  - \* abeille > guêpe
  - \* persistante à long terme
  - \* plus efficace si début avant l'adolescence
- \* Bonne tolérance de l'ITS chez l'enfant

## CAS CLINIQUES

Dr Xavier Van der Brempt – pneumo-allergologue  
Allergopôle, Clinique Saint-Luc, Namur (Belgique)  
xavier@bremptallergy.be

## Cas clinique 1

- Homme 34 ans, ouvrier dans les parcs et jardins région Strasbourg
- Piqué par insecte dans le dos (non identifié): U généralisée en quelques minutes, malaise, vertiges, serrement de gorge; conduit chez médecin proche par un collègue de travail; TA 80/50; pas de perte de connaissance vraie
- Bilan 6 semaines plus tard:
  - IDR: guêpe Vespula 10/22 mm à 0,1 µg/ml; abeille négative jusque 1 µg/ml (prick non faits)
  - IgEs: Vespula 12,3 kU/l; abeille 0,55 kU/l
  - IgEs Broméline 0,34 kU/l; tryptase basale 5,6 ng/ml
- Conclusion ?

## Cas clinique 1

### Conclusion

anaphylaxie à la guêpe Vespula

ITA guêpe Vespula



## Cas clinique 2

- Homme 45 ans, pompier volontaire, et apiculteur amateur
- Régulièrement piqué par ses abeilles (5-10 fois par an), sans problème jusqu'à présent; déjà piqué plusieurs fois par des guêpes aussi (sans réaction anormale)
- Juin 2015: piqué dans son jardin (100 m des ruches) dans la nuque; a frotté tout de suite, pas de dard retrouvé, pas vu l'insecte, ne pense pas que c'est une abeille
- Dans les minutes suivantes: vertiges, nausées, serrement thoracique; doit s'asseoir; son épouse appelle le SAMU, qui arrive dans les 10 minutes: TA 90/60, urticaire généralisée
- BILAN (2 mois plus tard):
  - IDR: abeille 12/22 mm à 1/1.000e; guêpe 8/15 mm à 1/1.000e
  - IgEs: abeille 40,32 kU/l; guêpe Vespula 12,50 kU/l; broméline 0,60 kU/l
  - rApi m1 6,30 kU/l; rVes v5 0,80 kU/l; rVes v1 3,60 kU/l; tryptase basale: 3,4 ng/ml
- Conclusion ?

## Cas clinique 2

### Conclusion

signes de double sensibilisation  
proposition d'ITA double abeille+Vespula

### Cas clinique 3

- Femme 54 ans, lourd traitement neuro-psy pour dépression grave
- Piquée par une guêpe en août 2014 au bras sur la voie publique; perte de connaissance en quelques minutes, pas d'urticaire, pas de symptômes digestifs ni respiratoires. SAMU arrivé très vite (10 min): tachycardie 150/min, tension imprenable; traitement: adrénaline IM puis IV diluée dans l'ambulance; 2 jours surveillance soins intensifs car TA restée labile
- Bilan 1 mois plus tard:
  - IDR venin d'abeille négative 1/100e; IDR venin de guêpe 1/1000e: douteuse 3/6 mm; IDR venin de guêpe Vespula 1/100e: 6/12 mm
  - IgEs: abeille négative, Vespula 0,50 kU/l; rVes v5 0,15; rVes v1 0,45 kU/l
  - Tryptase basale: **54,5 ng/ml**
- Conclusion ?

### Cas clinique 3

#### Conclusions

anaphylaxie à la guêpe Vespula  
sur fond de tryptase basale augmentée

ITA Vespula indispensable, sans doute "à vie"

trousse d'urgence avec EpiPen/Anapen/Jext

bilan de mastocytose à faire