

# Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant



Dr Elodie MICHAUD  
Masterclass de pédiatrie  
2022

# Les piqures d'hyménoptères

- Plusieurs milliers de recours aux urgences
- Plus fréquent chez l'adulte
  - 1/3 des piqures concernent des enfants <16 ans
- Fréquence : Guêpe (2/3) > abeille / frelon (1/6 ) > bourdon
- Mortalité faible : 0,03 à 0,148 / 10<sup>6</sup> habitants (<20 en France, > 45 ans)

# Clarisse, née en 2012

- Antécédents :
  - Dermatite atopique
  - 1 crise d'asthme
  - Éléments de RC décrits par les parents (sensibilisations connues : acariens, phanères d'animaux et alternaria)

# Juin 2018 – 6 ans

- Pique d'insecte
- Apparition d'une réaction cutanée généralisée / œdème du visage et gêne respiratoire
- Recours initial (MT):
  - constat de l'urticaire généralisée et désaturation == > injection IM de 20 mg de Solumedrol® + appel du SAMU
- PEC du SMUR :
  - FC : 130bpm, sat 74% => Polaramine ® 1 ampoule en IVL + aérosols Bricanyl® / Atrovent® / Pulmicort®
- Transfert SAU pédiatrique

# PEC aux UP

- Consciente
  - Urticaire généralisée / œdème de la face
  - Défaillance respiratoire compensée : voies aériennes libres, sat 91% AA / FR 33, sibilants
- => oxygénothérapie au MHC + aérosol VENTOLINE<sup>®</sup> 2.5 mg
- Défaillance circulatoire compensée avec tachycardie à 202, PAM 101 mmHg
- => adrénaline 0.15mg en IM

## Evolution au SAU

- Amélioration de la réaction cutanéomuqueuse
- Normalisation des constantes hémodynamiques
- Disparition des défaillances respiratoire et circulatoire

Que faire ? Diagnostic? PEC ?



# CLASSIFICATION DE MULLER\*

| stades     | Signes cliniques                                                                                                                                                                                                            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété                                                                                                                                                                             |
| <b>II</b>  | Un ou plusieurs symptômes du stade I associés à au moins deux des symptômes suivants:<br>Angioedème (si isolé aussi stade II), douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, oppression thoracique       |
| <b>III</b> | Un ou plusieurs symptômes des stades I ou II associés à au moins deux des symptômes suivants:<br>Dyspnée (si isolée aussi stade III), stridor, sifflement respiratoire, dysphagie, dysarthrie, confusion, angoisse mortelle |
| <b>IV</b>  | Un ou plusieurs symptômes des stades I à III associés à au moins deux des symptômes suivants:<br>Cyanose, hypotension artérielle, collapsus, perte de connaissance, incontinence (urines, selles)                           |

axie

medrol® +

vent® /

\*Müller U. Allergie au venin d'hyménoptères. Revue médicale de la suisse romande, 1989.

# Actions à mettre en place :

- Reconnaissance anaphylaxie : grade III

Traitement par adrénaline

+/- anti H1 et stabilisation de la DR (Vento /corticoïdes en complément)



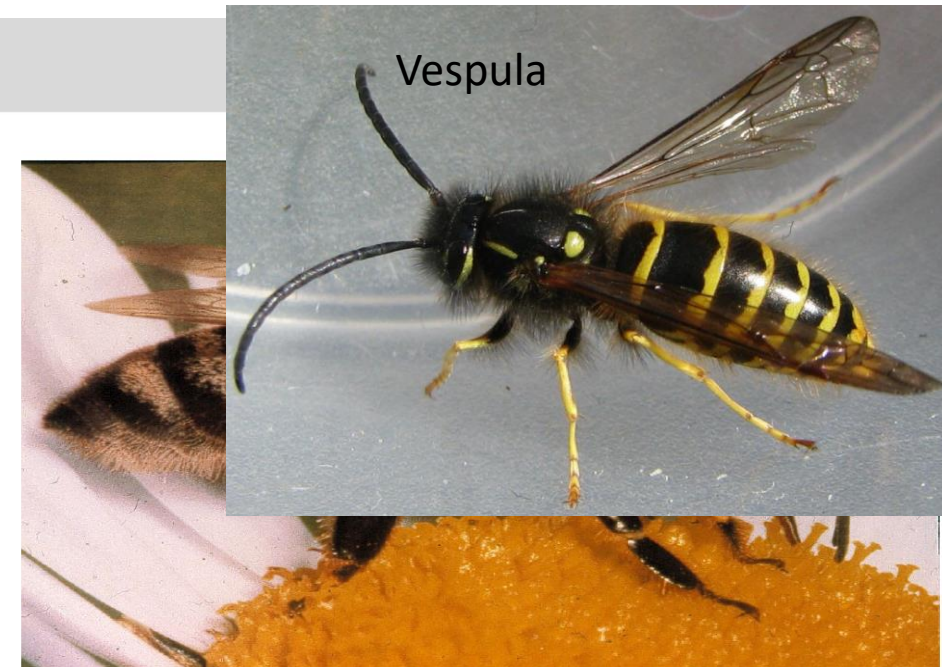
# Actions au décours de la PEC urgente

- RDV allergologue dans les 4 semaines minimum

idéalement < 6 mois

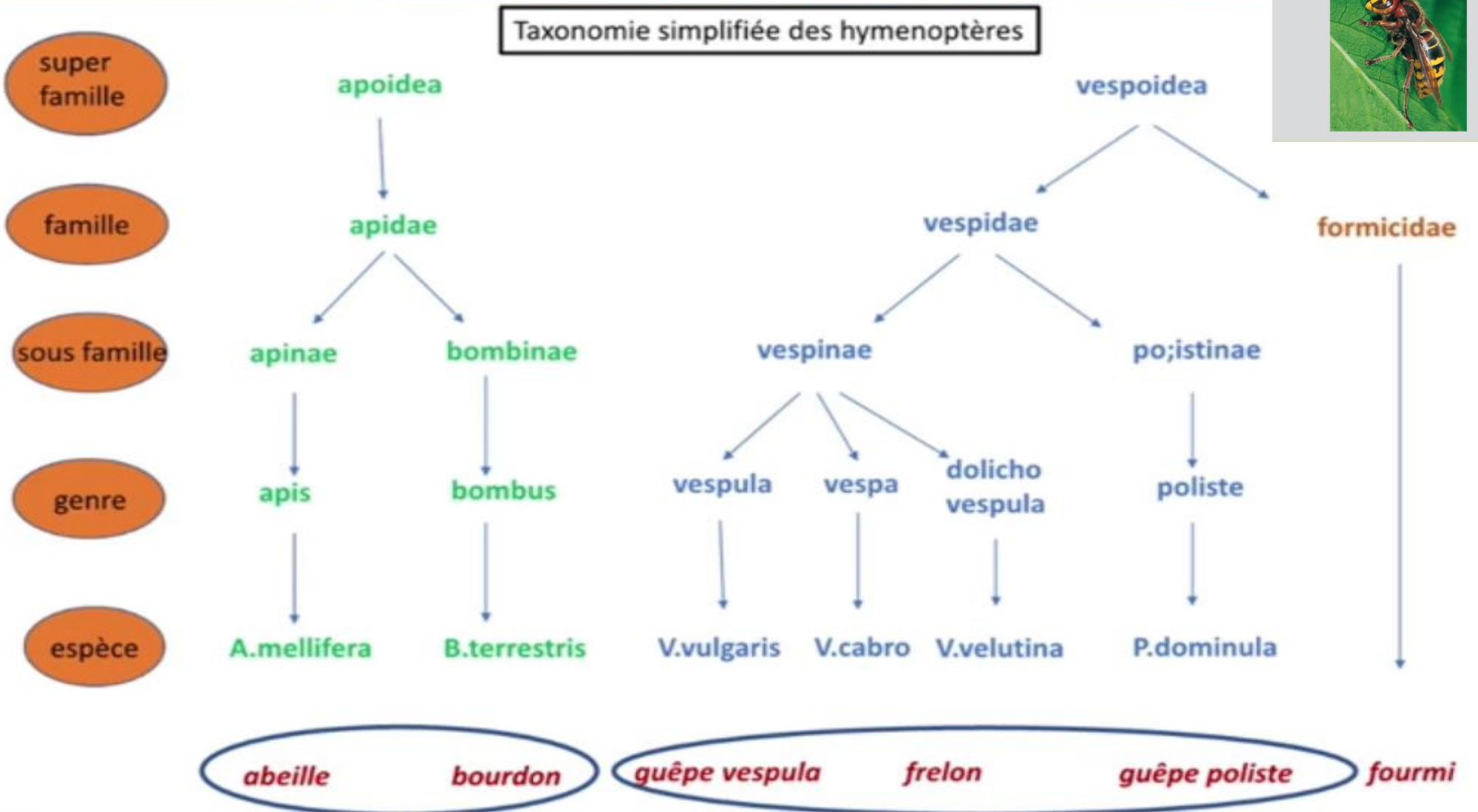
# Quelles questions allez vous poser

- Insecte ?
  - Abeille ? Guepe ? Autre ?
- Situations à risque ?
  - Asthme
  - Cardiopathie
  - Mastocytose connue
  - Contexte de vie ? Mode de vie rural, près de ru



Corps velu à stries brunes et noires  
Dard dentelé se détachant de l'abdomen après piqure entraînant sa mort

# Description des hyménoptères



# A l'interrogatoire

- papa apiculteur, accident à la miellerie
- pas d'antécédent de cardiopathie ou de mastocytose.
- terrain atopique franc : eczéma + asthme marqué (utilisation ponctuelle de VENTOLINE, sans autre traitement de fond et un émollient simple )

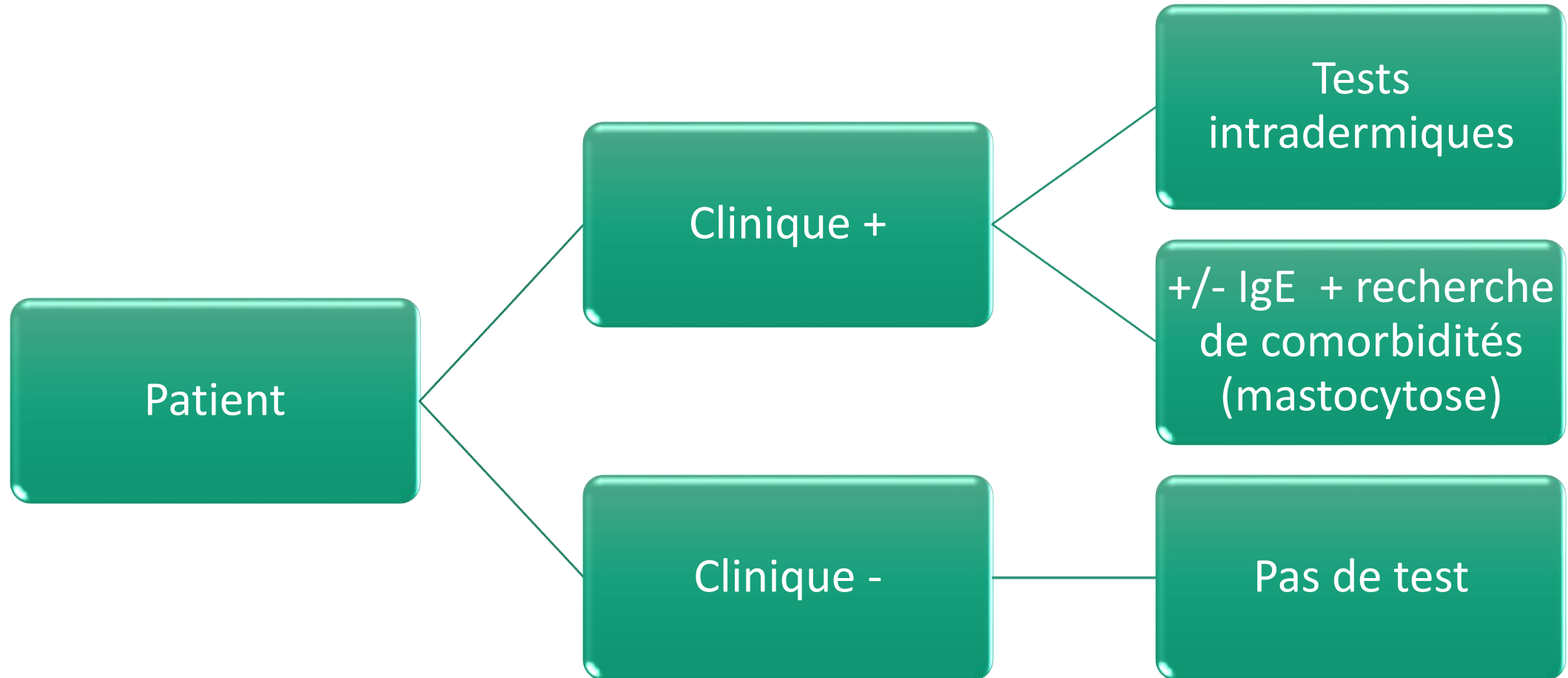
# CAT diagnostique

- A. Tests cutanés seuls
- B. Tests sanguins : IgE spécifiques de venins
- C. IgE + moléculaires
- D. Tests intradermiques et IgE sériques
- E. Rien

# CAT diagnostique

- A. Tests cutanés seuls
- B. Tests sanguins : IgE spécifiques de venin
- C. IgE + moléculaires
- D. Tests intradermiques et sériques
- E. Rien

# CAT pratique :



# Indications d'explorations complémentaires

- Les tests cutanés intradermiques
    - à réaliser **au moins quatre à six semaines après la piqure** pour limiter les faux négatifs.
    - à partir de dilutions de venin d'hyménoptère
    - voie intradermique à des concentrations croissantes
- => déterminer la concentration réactogène la plus basse

Sensibilité ~ 90%

Spécificité limitée:

20 à 30% des individus piqués par un hyménoptère auront des tests cutanés positifs au moins durant quelques mois, même s'ils n'ont présenté aucune réaction allergique.

Exemple de schéma de dilutions





# Indications d'explorations complémentaires IgE spécifiques

- En théorie, dosage d'IgE pertinentes
  - Seulement si les tableaux cliniques évoquent à priori une indication d'ITA
- Objectif : évaluation quantitative de la sensibilisation
- 4 à 8 semaines après l'accident

# Fiabilité des IgE

## ❖ Sensibilité correcte

94 % pour l'abeille, de 83 à 91 % pour la guêpe *Vespula*

## Attention aux **biais**

❖ Se inférieure aux tests intradermiques  
surtout si la réaction ancienne > 1 an

❖ faux positifs fréquents : simple sensibilisation asymptomatique, positivité liée aux CCD, réactivités croisées

- 30% des adultes auront des IgE spécifiques dirigées contre le venin de l'hyménoptère qui les a piqués, même s'ils n'ont présenté aucune réaction particulière ou réaction non anaphylactique == > diagnostic positif par excès

# Fiabilité des IgE (2)

- **Insuffisances** : pas de valeur pronostique sur le risque anaphylactique

Absence de prédiction sur :

- le risque allergique
- la sévérité en cas de nouvelle piquûre
- l'efficacité de l'ITA.

# Place des IgE moléculaires et interprétations

|                                     | Nom/fonction      | Fréquence de sensibilisation |
|-------------------------------------|-------------------|------------------------------|
| <b>Allergènes d'abeille</b>         |                   |                              |
| Api m 1                             | Phospholipase A2  | 57–97 %                      |
| Api m 2                             | Hyaluronidase     | 46–52 %                      |
| Api m 3                             | Phosphatase acide | 50 %                         |
| Api m 5                             | Allergène C       | 58–60 %                      |
| Api m 4 <sup>a</sup>                | Melitine          | 23 %                         |
| Api m 10                            | CRP/icarapine     | 52–62 %                      |
| <b>Allergènes de guêpe vespula</b>  |                   |                              |
| Ves v 1                             | Phospholipase A1  | 33–54 %                      |
| Ves v 5                             | Antigène 5        | 84–100 %                     |
| <b>Allergènes de guêpe polistes</b> |                   |                              |
| Pol d 5                             | Antigène 5        | 69–72 %                      |

<sup>a</sup>

Non disponible en routine.

# IgE moléculaires : intérêts

- explique parfois les faux positifs des IgE de venin total liés aux sensibilisations aux groupements glucidiques CCD
- permet de connaître le profil de sensibilisation et d'anticiper d'éventuelles difficultés lors de l'ITA aux venins d'hyménoptères

## Ex de l'abeille

- profils de sensibilisation sévère : Api m 3 et Api m 10
  - profil d'effets secondaires plus fréquent pendant ITA : Api m 4
  - Profil Api m 10: possible échec d'ITA chez certains patients (présence variable dans certains extraits commerciaux allergéniques)
- Explique certaines réactions croisées

## Ex de la guêpe

sensibilisations croisées entre les guêpes *Vespula* et *Polistes* liées à l'antigène 5 (Ves v 5 et Pol d 5)

# Recommandations du groupe d'experts : indications des IgE

- Si clinique pertinente
- Dosage initial : IgE abeille / vespula / poliste
- Secondairement : IgE moléculaires si sensibilisation à plusieurs venins

# Tests allerge pour Clarisse:

- Tests intradermiques abeille : positifs significatifs à la concentration de 0,01  $\mu\text{g/L}$  ( $10^{-5}$ )
- Tests intradermiques guêpe vespula non significatif à la dose de 0,1  $\mu\text{g/L}$  ( $10^{-4}$ )

- IgE spécifiques :
- Tryptase normale

|          | IgE spécifiques | IgG4 spécifiques |
|----------|-----------------|------------------|
| Abeille  | > 100 kU/L      | 5,93 mg/L        |
| Api m 1  | 65,1 kU/L       |                  |
| Api m 2  | > 100 kU/L      |                  |
| Api m 3  | 3,85 kU/L       |                  |
| Api m 5  | 8,67 kU/L       |                  |
| Api m 10 | 11,5 kU/L       |                  |
|          |                 |                  |
| Guêpe    | 9,94 kU/L       |                  |

# Au total chez Clarisse

- Tableau d'anaphylaxie grade III  
+ Tests positifs compatibles avec l'histoire clinique
- Sensibilisation guêpe non pertinente (CCD ?)
- Indication d'immunothérapie spécifique au venin d'abeille



# UltraRush

| Temps / injection | Dilution<br>(flacon 100µg/ml) | Quantité injectée<br>(µg) | Volume (ml) | TA / FC | DEP |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|---------|-----|
| T 0               | 1/100                         | 0.1 µg                    | 0.1         |         |     |
| T 30min           | 1/10                          | 1 µg                      | 0.1         |         |     |
| T 1h              | pur                           | 10 µg                     | 0.1         |         |     |
| T 1h30            | pur                           | 20 µg                     | 0.2         |         |     |
| T 2h30            | pur                           | 30 µg                     | 0.3         |         |     |
| T 3h30            | pur                           | 40 µg                     | 0.4         |         |     |
|                   |                               |                           |             |         |     |

|                           |     |    |     |  |
|---------------------------|-----|----|-----|--|
| JOUR 15 (entre J8 et J16) |     |    |     |  |
| T0                        | Pur | 40 | 0.4 |  |
| T30                       | Pur | 50 | 0.5 |  |
|                           |     |    |     |  |
|                           |     |    |     |  |

|                            |     |     |
|----------------------------|-----|-----|
| JOUR 45 (entre J30 et J46) | Pur | 100 |
| Prévoir rappels mensuels   |     |     |
|                            |     |     |

# Suivi clinico-biologique annuel

- Tolérance clinique aux injections
- Nouvelles piqûres? Accidents?
- Suivi des changements immunologiques à 3 ans et 5 ans controversé
  - dosage intermédiaire +/- utile
  - minimum en fin d'ITA
    - vérifier la décroissance des IgE spécifiques
    - avoir une valeur de référence en cas de nouvelle piqûre.

## Évolution des marqueurs biologiques



# Place du TAB

- Objectif : reflète la réactivité cellulaire spécifique à l'allergène, indépendant de la sensibilisation aux groupements glucidiques
- Fiabilité
  - Se : dépendante de l'allergène et de la technique , insuffisante chez les patients souffrant de mastocytose
  - Sp : forte
- Utilité
  1. Imprécision/incertitude du patient sur l'histoire clinique
  2. Discordance TC / IgE spécifiques == > aide dans choix du venin pour l'ITA.
  3. Suivi ?

Recommandations EAACI 2018  
sur l'ITA aux venins d'hyménoptères



# Immunothérapie spécifique

# Indications



L'ITA au venin d'hyménoptère est **RECOMMANDÉE** suite à:

- Une réaction systémique excédant la réaction cutanée généralisée **chez l'adulte (GRADE A) et l'enfant (GRADE B)**
- Une réaction cutanée généralisée **SI** le risque de repiqûre est important et/ou si la qualité de vie est altérée **chez l'adulte (GRADE A)**

**ET après confirmation par le bilan allergologique (TC et/ou IgE spécifiques et/ou TAB**

# Contre-indications



L'ITA au venin d'hyménoptère est n'est **PAS RECOMMANDÉE** en cas de:

- Détection d'une sensibilisation IgE à un hyménoptère sans réaction allergique après une piqûre (GRADE C)
- Réaction toxique (après de nombreuses piqûres simultanées) (GRADE D)
- Réaction inhabituelle, non évocatrice d'une HS IgE médiée (maladie sérique, vascularite, atteinte du SNC, purpura, IRA...) (GRADE D)
- Grossesse: L'ITA ne doit pas être débutée mais elle être poursuivie à la même dose si elle est bien tolérée (GRADE C)

# ITA et situations particulières

## Mastocytose



L'ITA est recommandée en cas de mastocytose sous jacente chez les patients ayant présenté une réaction systémique suite à une piqûre d'hyménoptère (GRADE C)

- Mastocytose = FdR de développer une allergie aux VH ET de faire une réaction sévère (1)
- ITA efficace (tt prolongé, 200 µg) ET sûre (2)



Surveillance ++  
EI + fréquents et sévères dans certaines études (3) mais débattu...

- 1) Rueff. J Allergy Clin Immunol. 2010
- 2) Bonadonna. Cur Opin Allergy Clin Immunol. 2010
- 3) Van Anrooij B. J Allergy Clin Immunol. 2013



# Dose d'entretien



Dose recommandée: **100 µg** (GRADE B)

## Situations justifiant une augmentation de la dose à 200 µg:

Réaction systémique en cours d'ITA à 100 µg lors d'une piqure accidentelle / sting challenge (GRADE C)

A discuter si:

- Patients à risque de piqures multiples
- Patients accumulant les Fdr d'échec de l'ITA

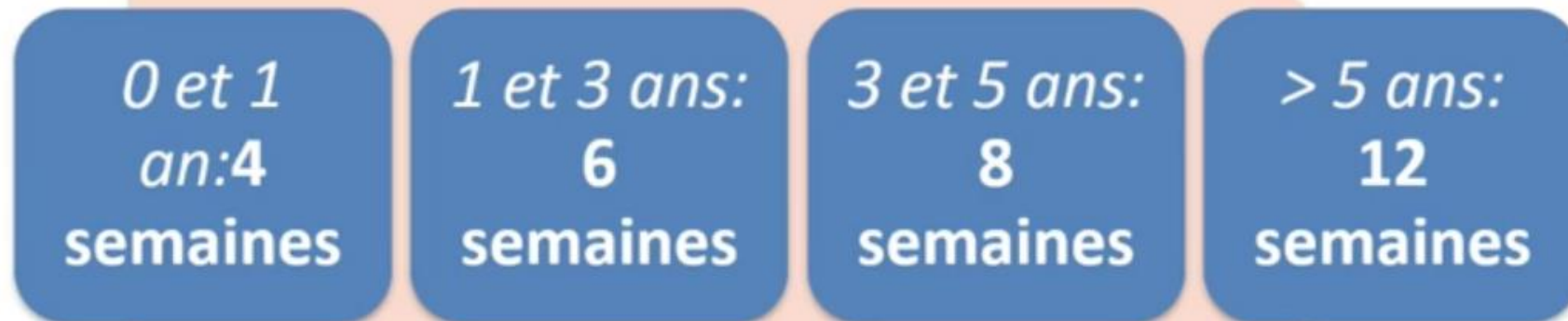
## FdR d'échec de l'ITA (1):

- Allergie à l'abeille
- Sévérité de la RI
- EI systémique durant l'ITA
- Mastocytose / Tryptase basale élevée
- Traitement par IEC :1 étude (2)

1) Biló. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019

2) Rueff. Clin Exp Allergy. 2014

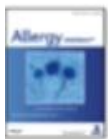
# Espacement des rappels



GRADE D

GRADE C

Non recommandé  
si mastocytose



Recommandations antérieures de 2005 <sup>(1)</sup>:

0 et 1 an: 4 semaines

1 et 5 ans: 6 semaines

1) Bonifazi. Allergy 2005

# Durée



L'ITA aux VH doit être réalisée pendant **au moins 3 ans** (GRADE C)

Chez les patients ayant présenté une réaction initiale très sévère: l'ITA doit être réalisée pendant **au moins 5 ans** (GRADE C)

Une ITA **prolongée**, voire **à vie**, peut être recommandée chez les patients présentant des facteurs de risques de rechute à l'arrêt du traitement (GRADE C)

Après 2 ans d'ITA: risque de récurrence de 22 à 27% (1)

Après 3 ans d'ITA: 83 à 100% des patients restent protégés (2)

Après 5 ans d'ITA: efficacité clinique et immunologique > 3 ans (3)

- 1) Sturm. Allergy 2018
- 2) Biló. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019
- 3) Golden. Immunol Allergy Clin North Am. 2020

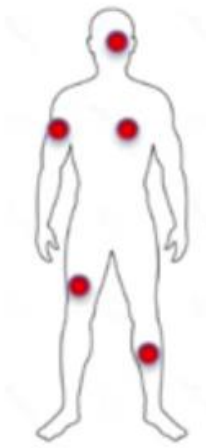
# Tolérance de l'ITA

- Fréquence globale de survenue d'un effet indésirable: 8 – 20%
- Parmi ces EI: 20% de réactions systémiques dont 8,4% modérées-sévères
- 1,9% durant la phase d'escalade de dose contre 0,5% en phase d'entretien

## **Facteurs de risque d'EI en cours d'ITA:**

- ITA au venin d'abeille: risque 3,1 à 6 X > guêpe
- Désordres mastocytaires / tryptase basale augmentée
- Ultra-rush

# Gestion des Effets indésirables

| Effets indésirables                                                                                                      | CAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Réaction locale volumineuse</p>      | <p><b>PAS D'AJUSTEMENT DE DOSE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ≠ FdR de survenue d'EI systémique ultérieur</li><li>- <b>Si réaction très inflammatoire et persistante plusieurs jours:</b> fractionner la dose en 2 injections et/ou changer de site (GRADE D)</li></ul>                                                                                                   |
| <p>Réaction secondaire systémique</p>  | <p><b>MODIFICATION DU PROTOCOLE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Reprise du protocole en augmentant + lentement les doses de venin injectées</li><li>- Répétition de doses + faibles mais bien tolérées par le patient (GRADE D)</li></ul> <p><i>Dose cumulée doit être &gt; dose cumulée de la précédente séance</i></p> <p><i>Dose protectrice à atteindre: 200 µg</i></p> |



# ITA et traitements complémentaires

## Anti-histaminiques de 2<sup>nd</sup> génération



Un pré-traitement par anti-H1 est recommandé pour prévenir la survenue de réactions locales et systémiques légères (GRADE A)

Ne réduit pas l'efficacité de l'ITA, voire même l'augmenterait (1).

*Option facultative pour d'autres experts: risque de masquer les 1ers signes d'une réaction plus sévère (2).*

En pratique:

Administration 1 à 2H avant les injections, jusqu'à 2X/jour

1) Müller. J Allergy Clin Immunol. 2008

2) Biló. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019

# ITA et traitements complémentaires

## Omalizumab



Un pré-traitement par OMALIZUMAB peut être recommandé lorsque des EI systémiques se répètent durant la phase d'escalade de dose (GRADE D)

Protocoles non standardisés

Utilisation hors AMM

Adultes, enfants, mastocytose

En pratique: (1, 2)

- Doses adaptées au taux d'IgE totales et au poids
- Débuté 1 à 2 mois avant l'ITA
- 1 injection / 2 ou 4 semaines
- Lors de la reprise de l'ITA: 1 à 2 jours avant ou de façon combinée avec l'injection de venin (1H avant)
- Lors de la phase d'entretien: omalizumab 15 min avant l'injection de venin
- Poursuivi pendant 3 mois à 1 an

1) Ricciardi L., Int J Immunopathol Pharmacol. 2016

2) Stretz E Clin Exp Allergy. 2017.

# Aspects pédiatriques de l'ITA aux venins d'hyménoptères

## 2<sup>ème</sup> cause de réaction systémique sévère chez l'enfant

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INDICATIONS                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfant ayant présenté une réaction systémique avec atteinte respiratoire ou CV: <b><u>ITA indiquée</u></b></li><li>- Si enfant &lt; 5 ans et coopératif: <b><u>peut être considérée (GRADE C)</u></b></li><li>- Peau = unique organe atteint dans 60% des cas: <b><u>ITA non recommandée</u></b> sauf si risque de repiqûre élevé</li></ul> |
| MODALITES PRATIQUES<br><i>Identiques à l'adulte</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Protocole d'induction: ultra-rush bien toléré, moins d'EI que chez l'adulte (adultes: 7,7% réactions systémiques vs enfants: 3,7%)</li><li>- Dose d'entretien: 100 µg</li><li>- Durée: 3 à 5 ans (tolérance à long terme chez 95% des enfants pour une durée de 3,5 ans)</li></ul>                                                          |
| PRONOSTIC<br><i>+ favorable que chez l'adulte</i>   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Moins d'échec: 2% chez l'enfant</li><li>- Moins de rechute à l'arrêt: 5% enfants avec réaction initiale sévère présentent une récurrence de réaction systémique vs 16% des adultes</li></ul>                                                                                                                                                |



# Take home messages

- Allergies aux venins d'hyménoptères
  - Moins fréquente
  - Moins grave (moins de comorbidités)
  - Moins d'échec / moins de rechute suite à l'ITA
- Pas de test systématique (réactions locorégionales, grade 1 à discuter,..)
- Si ATCD d'anaphylaxie et IgE venins négatives
  - ==> n'exclut pas une hypersensibilité
  - ==> rechercher une mastocytose systémique