

Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant



Dr Elodie MICHAUD
Masterclass de pédiatrie
2023

Les piqûres d'hyménoptères

- Plusieurs milliers de recours aux urgences
- Plus fréquent chez l'adulte
 - 1/3 des piqûres concernent des enfants <16 ans
- Fréquence : Guêpe (2/3) > abeille / frelon (1/6) > bourdon
- Mortalité faible : 0,03 à 0,148 / 10⁶ habitants (<20 en France, > 45 ans)

- Prévalence des réactions systémiques
 - 3 % chez l'adulte
 - 0,5 % chez l'enfant
- Sensibilisation aux VH très fréquente mais traduction clinique non obligatoire
 - Possible fausse positivité via les CCD
 - Risque de réaction systémique chez des patients sensibilisés asymptomatiques : 5,3%

Clarisse, née en 2012

- Antécédent :
 - 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 en 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% en AA / FR 33, sibilants auscultatoires
- ⇒ oxygénothérapie au MHC + aérosol VENTOLINE 2.5 mg

- Défaillance circulatoire compensée avec tachycardie à 202, PAM 101mmHg
- => 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*

- Piqure d
- Appariti
respirato
- Recours
injection
- PEC du S
• FC 13
Atrovi
- Transfer

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

axie

gène

:]

|® +

Actions à mettre en place :

- Reconnaissance anaphylaxie : grade III

Traitement par adrénaline

+/- anti H1

stabilisation de la DR (Beta2 mimétiques / corticoïdes en complément)

Actions au décours de la PEC urgente

- RDV allergologue dans les 4 semaines minimum

idéalement < 6 mois

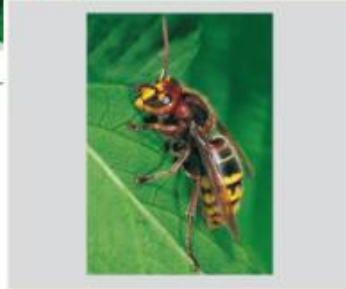
Quelles questions allez vous poser

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

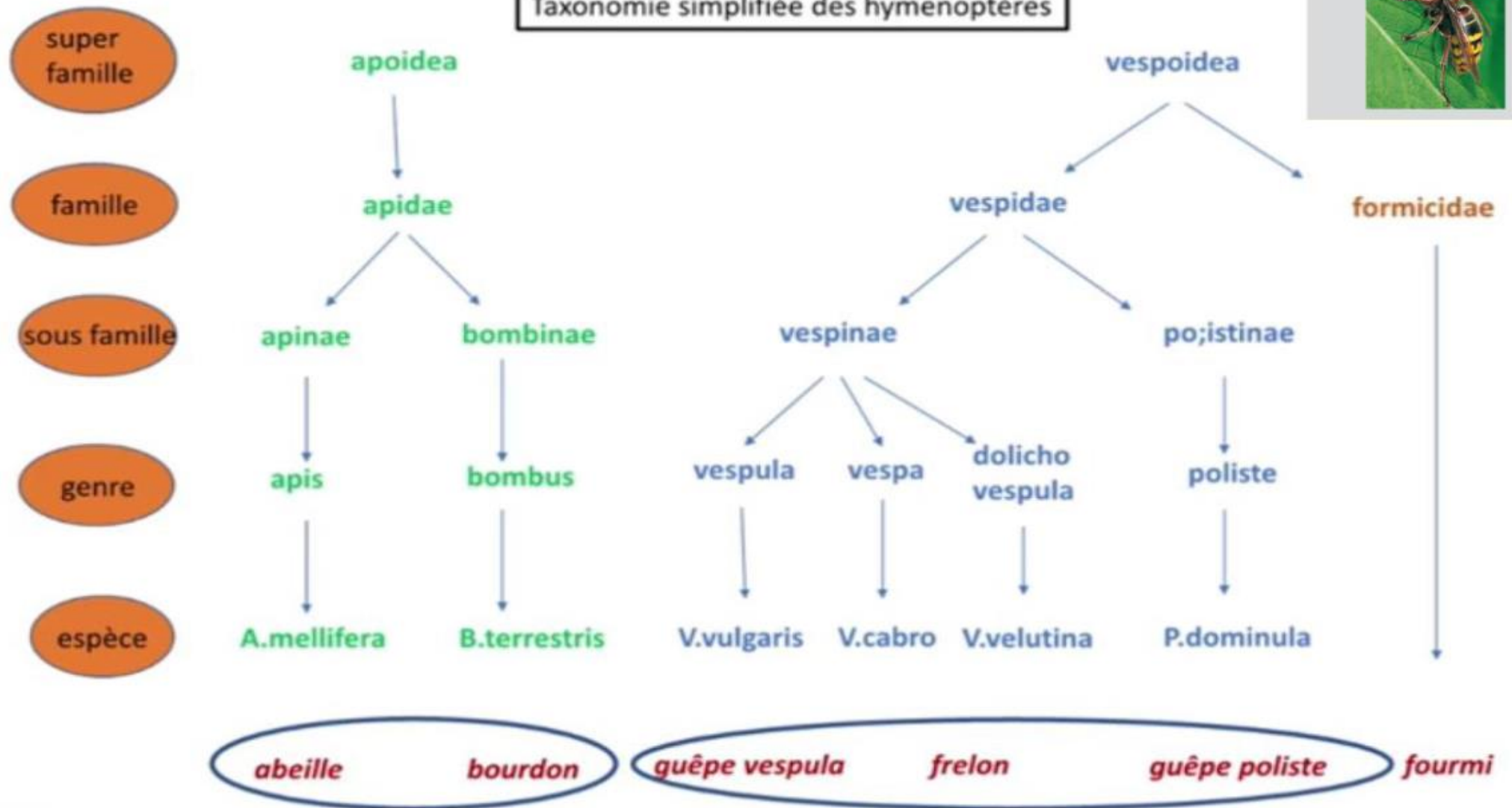


Corps velu à stries brunes et noires
Dard dentelé se détachant de l'abdomen après piqûre entraînant sa mort

Description des hyménoptères



Taxonomie simplifiée 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)

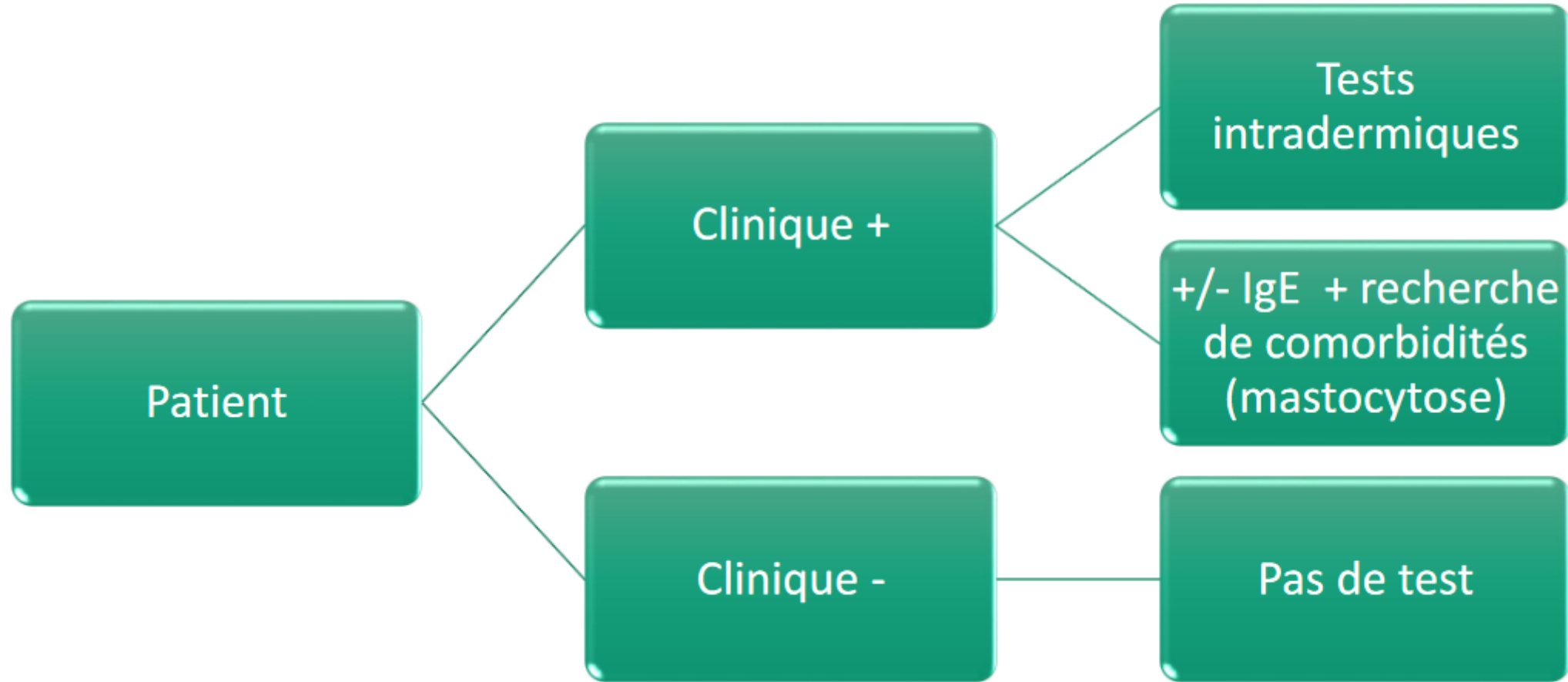
CAT diagnostique

- A. Tests cutanés seuls
- B. Tests sanguins : IgE spécifiques de venin
- C. IgE + moléculaires
- D. Tests intradermiques et 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 piqûre** 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
Allergènes d'abeille		
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 ^a	Melitine	23 %
Api m 10	CRP/icarapine	52–62 %
Allergènes de guêpe vespula		
Ves v 1	Phospholipase A1	33–54 %
Ves v 5	Antigène 5	84–100 %
Allergènes de guêpe polistes		
Pol d 5	Antigène 5	69–72 %

^a

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 allergo 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 (flacon 100µg/ml)	Quantité injectée (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		

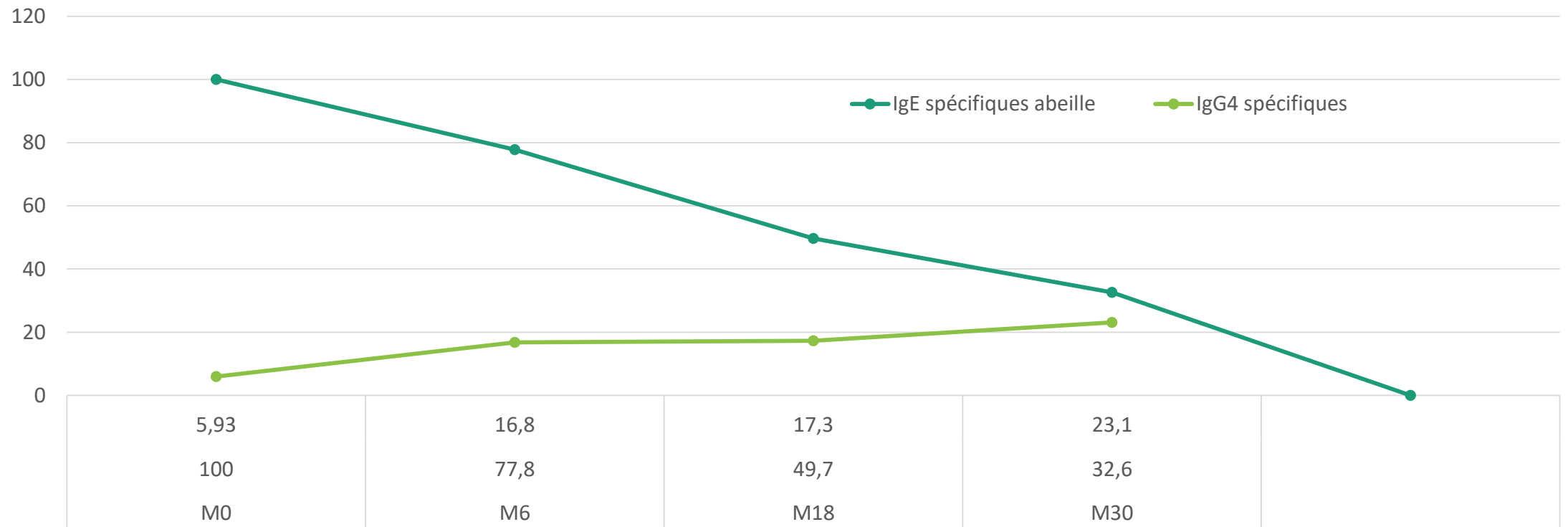
JOUR 15 (entre J8 et J16)				
T0	Pur		40	0.4
T30	Pur		50	0.5

<u>JOUR 45</u> (entre J30 et J46)	<u>Pur</u>	<u>100</u>
<u>Prévoir rappels mensuels</u>		

Suivi clinico-biologique annuel

- Tolérance clinique aux injections
- Nouvelles piqûres ? Accident ?
- Suivi des changements immunologiques à 3 ans et 5 ans
 - 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)

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 piqûre accidentelle / sting challenge (GRADE C)

A discuter si:

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

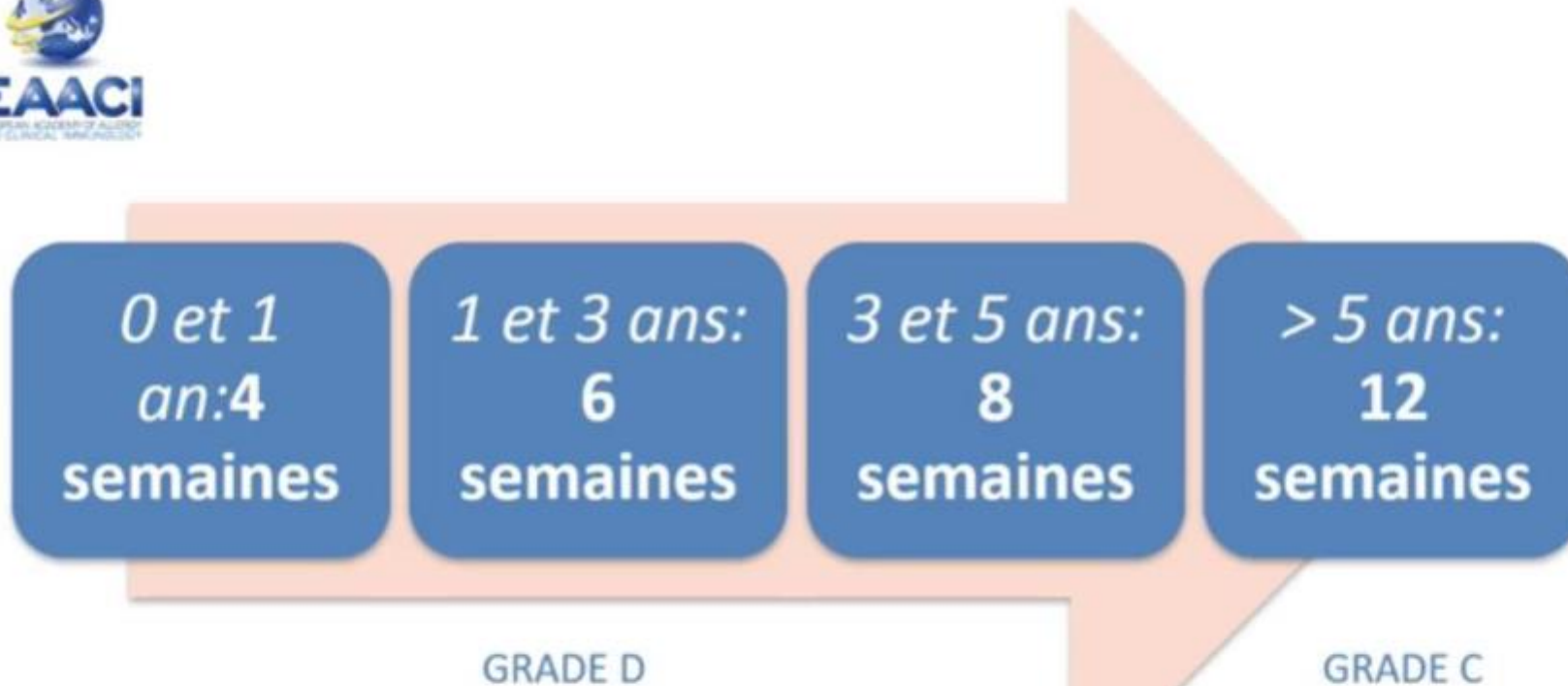
FdR d'échec de l'ITA (1):

- 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



Recommandations antérieures de 2005 (1):
0 et 1 an: 4 semaines
1 et 5 ans: 6 semaines

Non recommandé
si mastocytose

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>PAS D'AJUSTEMENT DE DOSE</p> <ul style="list-style-type: none">- ≠ FdR de survenue d'EI systémique ultérieur- Si réaction très inflammatoire et persistante plusieurs jours: fractionner la dose en 2 injections et/ou changer de site (GRADE D)
<p>Réaction secondaire systémique</p> 	<p>MODIFICATION DU PROTOCOLE</p> <ul style="list-style-type: none">-Reprise du protocole en augmentant + lentement les doses de venin injectées- Répétition de doses + faibles mais bien tolérées par le patient (GRADE D) <p><i>Dose cumulée doit être > 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 2nd 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^{ème} cause de réaction systémique sévère chez l'enfant

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

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