

Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent

F. RANCÉ, L. ADROVER-LÉVY, A. JUCHET, F. BRÉMONT, G. DUTAU

RÉSUMÉ

53 enfants allergiques aux venins d'hyménoptères ont bénéficié d'une désensibilisation selon un mode semi-rapide pour 39 enfants et selon un mode rapide pour les 14 autres enfants. Les manifestations cliniques initiales ont été un choc anaphylactique (19 % des cas), une réaction générale grave (32 %), une réaction générale forte (32 %), une réaction générale légère (7 %) et une réaction locale étendue avec appartenance à un groupe à risque (9 %). La tolérance paraît meilleure lors des protocoles rapides avec absence de réaction systémique (10,1 % lors des protocoles semi-rapides) et 14 % de réactions locales étendues (28,2 % lors des protocoles semi-rapides). L'évolution des paramètres immunologiques a révélé une grande dispersion individuelle, ce qui ne diffère pas des données de la littérature. L'utilisation d'un protocole rapide, mieux toléré que les désensibilisations classiques, permettra de réduire la durée des hospitalisations initiales et d'en diminuer le coût.

SUMMARY

Densensitization to hymenoptera stings in children and adolescents. – Fifty three children allergic to hymenoptera stings were desensitized using a semi-fast technique in 39 and a fast technique in the other 14. Initial clinical manifestations included anaphylactic shock (19% of cases), a very severe generalized reaction (32%), a serious generalized reaction (7%) and an extensive local reaction in individuals with high risk group features (9%). Tolerability appeared better in fast protocols, with the absence of systemic reactions (10.1% in semi-fast protocols) and 14% extensive local reactions (28.2% in semi-fast protocols). Changes in immunological parameters revealed wide individual variations, not differing from data from the literature. Use of a fast protocol, better tolerated than classical desensitization, will enable shortening of initial hospitalization times and a decrease in costs.

L'incidence de l'allergie aux venins d'hyménoptères n'est pas négligeable : on l'estime de 10 à 15 % dans la population générale et 0,4 à 0,8 % chez les enfants [18]. Les réactions cliniques sont imprévisibles, allant de l'urticaire au choc anaphylactique potentiellement mortel, heureusement plus rare chez l'enfant que chez l'adulte, mais responsable de la mort d'une vingtaine de personnes chaque année en France.

Un bilan allergologique est indiqué chez tout enfant ayant présenté une réaction générale ou

systémique après piqure d'insecte, aboutissant à la mise en route d'une désensibilisation spécifique à l'aide de venin purifié [2, 9, 18]. Cette immunothérapie est actuellement bien codifiée [5]. Les méthodes varient selon les équipes : protocole ultra-rapide en quelques heures, protocole rapide sur trois à cinq jours, protocole semi-rapide en deux à huit semaines, permettant d'obtenir des doses d'entretien de 100 µg que l'on répète ensuite toutes les quatre à six semaines. Quel que soit le mode adopté, les résultats sont excellents avec un taux de protection de 90 à 100 %.

Unité des Maladies Respiratoires et Allergiques de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU Purpan, Place du Docteur-Baylac, 31059 TOULOUSE CEDEX.

Tirés à part : Dr F. Rancé, adresse ci-dessus.

Reçu le 16 mars 1994. Accepté le 23 mars 1994.

RANCÉ F., ADROVER-LÉVY L., JUCHET A., BRÉMONT F., DUTAU G. – Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34 (2), 137-140.

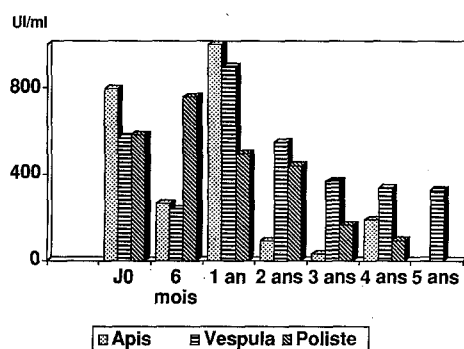


Fig. 1. – Evolution des IgE sériques totales (moyenne).

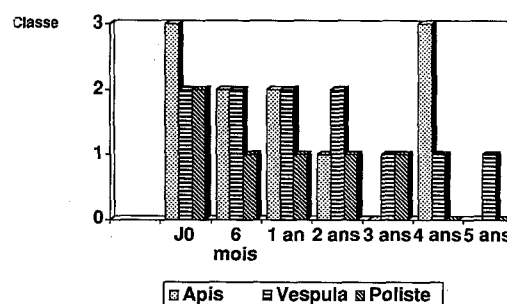


Fig. 2. – Evolution des IgE sériques spécifiques (moyenne).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La désensibilisation aux venins a été appliquée à 45 garçons et 10 filles, âgés de 20 mois à 15 ans 5 mois (moyenne d'âge 10 ans 2 mois).

Les manifestations cliniques initiales ont été un choc anaphylactique (19 % des cas), une réaction générale grave (32 %), une réaction générale forte (32 %), une réaction générale légère (8 %) et une réaction locale étendue avec appartenance à un groupe à risque (9 %). L'indication de désensibilisation a été posée sur la positivité des tests cutanés.

Nous avons effectué 28 désensibilisations à la guêpe vespula, 11 vis-à-vis d'apis, 8 doubles désensibilisations vis-à-vis des guêpes vespula-poliste, 5 doubles désensibilisations vespula-apis et 1 désensibilisation à la guêpe poliste. La désensibilisation a été interrompue chez 9 enfants à un terme moyen de cinq ans au vu des paramètres suivants : négativité des tests cutanés (3 cas sur 9), IgE spécifiques de classe 0 ou 1 (6 cas sur 9), IgE spécifiques supérieures à 50 % (8 cas sur 9), IgG4 spécifiques supérieures à 5 µg/ml (6 cas sur 9). Le traitement a été prématurément interrompu dans un cas en raison d'une mauvaise compliance.

Le protocole utilisé pour 39 enfants a été celui de Menardo, selon une méthode semi-rapide avec hospitalisation deux jours par semaine pendant trois semaines [13].

Depuis juillet 1992, les désensibilisations sont réalisées selon un protocole rapide avec hospitalisation initiale de deux jours [14] : ce protocole a concerné 14 enfants.

Les tests cutanés d'allergie ont été effectués selon la technique des prick à 1 µg/ml définissant le degré de sensibilité, puis en intradermoréaction avec des dilutions de venin allant de 10^{-4} µg/ml en cas de positivité du prick-test et de 10^{-2} µg/ml en cas de négativité du prick-test, à 0,1 µg/ml. Le test

a été considéré positif lorsque le diamètre de la papule était supérieur à 5 mm.

Le dosage des IgE sériques spécifiques a été effectué par méthode immuno-enzymatique (Behring Diagnostics). Les quatre dosages ont été demandés : (i1) apis, (i3) guêpe vespula, (i4) guêpe poliste et (i5) frelon européen ou vespa crabo. Le résultat exprimé en classe de 0 à 4 est positif à partir d'une classe 2. L'évolution a été suivie sur le dosage des IgG spécifiques (Pharmacia) exprimé en pourcentage, positif lorsque le taux est supérieur à 50 %, et le dosage des IgG4 spécifiques (3 M Diagnostic Systems) exprimé en µg/ml.

RÉSULTATS

Nous notons une prédominance de garçons (sex ratio 4,5/1). Globalement, les réactions cliniques les plus graves sont associées à des antécédents d'atopie. Il semble exister une relation entre positivité plus importante des tests cutanés et manifestations initiales sévères, mais cette association n'est pas retrouvée avec les taux d'IgE spécifiques.

Dix enfants ont été repiqués par des insectes entre deux mois et trois ans de désensibilisation et deux après l'arrêt de celle-ci. Un enfant a présenté une réaction locale étendue (choc anaphylactique initial) et les autres enfants ont eu des réactions locales normales.

L'évolution des tests cutanés en cours de désensibilisation, effectués pour 28 enfants, a montré la persistance d'une positivité, sauf trois tests cutanés négatifs en fin d'immunothérapie.

Les IgE totales sont élevées initialement chez 26 enfants (49 %). Le taux se normalise en cours de désensibilisation dans 9 cas (fig. 1).

Les IgE spécifiques sont de classe 0 dans 6 cas (11,3 %). Nous avons noté une tendance globale à la baisse (18 cas sur 31, soit 58 %) (fig.2).

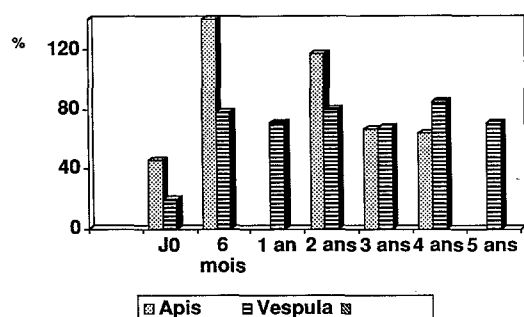


Fig. 3. – Evolution des IgG sériques spécifiques (moyenne).

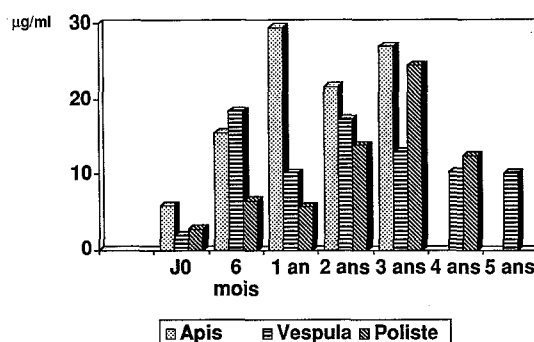


Fig. 4. – Evolution des IgG4 sériques spécifiques (moyenne).

L'évolution des IgG spécifiques a montré une augmentation précoce dès le sixième mois, se maintenant en plateau tout le long de la désensibilisation. Le taux initial moyen est de 31,4% (3 à 122), le taux final moyen est de 75,5 %. Les valeurs les plus élevées ont été obtenues au cours de la désensibilisation vespula (fig. 3).

Les IgG4 spécifiques augmentent dès le sixième mois puis diminuent progressivement à partir de la troisième année de traitement. Le taux initial moyen est de 5 µg/ml (< 2 à 34,2), le taux final moyen de 6,8 µg/ml. Les valeurs les plus élevées ont également été obtenues avec l'immunothérapie dirigée contre les guêpes vespula (fig. 4).

La tolérance de la désensibilisation paraît meilleure avec les protocoles rapides. Cinq réactions générales modérées ont été notées au cours des protocoles semi-rapides : trois urticaires, une réaction locale étendue avec angioedème, une réaction locale avec malaise ayant nécessité de temporiser dans l'augmentation des posologies. En revanche, aucune réaction générale n'a été observée au cours de notre protocole rapide. Des réactions locales importantes sont survenues plus fréquemment au cours des protocoles semi-rapides (28,2 % contre 14%), n'ayant pas nécessité de modifications des doses d'entretien. Le recul et le nombre de patients sont toutefois insuffisants. Dans tous les cas, les incidents sont survenus au cours du premier mois de désensibilisation (tableau I).

TABLEAU I. – Tolérance de la désensibilisation

	Groupe 1	Groupe 2
Nombre d'enfants	39	14
Protocole rush	Semi-rapide	Rapide
Réactions générales	10,20 %	—
Réactions locales importantes	28,20 %	14

Nous n'avons pas réalisé de test de provocation réaliste. L'efficacité de la désensibilisation a été jugée sur les réactions lors de nouvelles piqûres et sur l'évolution des paramètres immunologiques.

DISCUSSION

Une prédominance masculine est notée par la plupart des auteurs. Dans notre étude, le sexes ratio est de 4,5/1. Plus de la moitié des enfants (60 %) ont des antécédents familiaux et/ou personnels d'atopie. Ils ont présenté les manifestations cliniques les plus sévères, en accord avec les données de la littérature [1, 3, 7]. Une relation entre manifestation forte et positivité importante des tests cutanés est notée par Reisman et coll. [17] Yunginger et coll. [20], relation également observée dans notre série.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature en ce qui concerne la tolérance et l'efficacité de la désensibilisation reconnue comme excellente chez l'enfant [4, 18, 19]. Notre étude fait apparaître des effets secondaires plus fréquents avec la guêpe vespula et non avec apis [1, 13]. Cependant la majorité de nos enfants est désensibilisée vis-à-vis de la guêpe vespula, ce qui modifie vraisemblablement nos résultats.

Une négativation de la réactivité cutanée semble être un excellent indice d'efficacité et autorise à interrompre la désensibilisation. Toutefois, l'apparition de cette négativité est inconstante, n'atteignant que 20 % des cas dans notre série : elle ne peut donc être utilisée comme critère d'arrêt [20].

Bien que l'évolution globale de nos paramètres immunologiques soient en accord avec les résultats de la majorité des auteurs, il existe une différence interindividuelle [12]. Ces paramètres sont-ils vraiment fiables pour « affirmer » la dispari-

tion de la sensibilité au venin et la protection assurée par la désensibilisation ?

L'efficacité de l'immunothérapie aux venins est bien démontrée, et un large consensus est acquis concernant le protocole de traitement. Quelques divergences persistent quant à la durée de celle-ci et aux critères autorisant son interruption. Haugaard et coll. [6] ont effectué en milieu hospitalier 28 piqûres expérimentales chez 25 adultes ayant reçu une immunothérapie pendant trois ans. Ce test de provocation a été réalisé deux ans en moyenne après l'arrêt du traitement. Il n'a été observé aucune réaction clinique et aucune variation significative du taux des IgE et des IgG spécifiques. Ils préconisent donc, comme Reisman, l'arrêt du traitement au terme de trois ans, quel que soit le taux des anticorps spécifiques [6, 16]. Muller et coll. propose l'arrêt à trois ans si la désensibilisation a été bien tolérée et si son efficacité a été démontrée par une piqûre expérimentale [15]. Ce critère est peu applicable à l'enfant, et nous n'avons pas effectué de test de provocation réaliste. Keating et coll. préconisent de poursuivre la désensibilisation pendant cinq ans chez les sujets ayant présenté des réactions allergiques très sévères [10]. La baisse des IgE spécifiques, la hausse des IgG et des IgG4 spécifiques sont-ils réellement de bons marqueurs pour déci-

der l'interruption de la désensibilisation ? Cette question est remise en doute par certains auteurs [10, 17, 18, 20]. Khan et coll. proposent le dosage d'anticorps anti-idiotypes dont l'augmentation serait corrélée avec la baisse des IgE spécifiques et serait associée à une protection [11]. Des résultats identiques ont été obtenus pour d'autres pneumallergènes.

CONCLUSION

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères est efficace et bien tolérée. Elle représente le seul traitement étiologique de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Elle est réalisable même chez le nourrisson. Le plus jeune de nos patients avait 21 mois. Il a présenté une réaction générale grave après une piqûre d'abeille et ses parents sont apiculteurs. L'évolution des paramètres immunologiques montre une grande dispersion individuelle et reste, en l'absence d'autres marqueurs fiables, des critères de surveillance et d'arrêt du traitement. Les protocoles rapides paraissent mieux tolérés que les désensibilisations classiques, ce qui doit permettre de réduire la durée des hospitalisations initiales et d'en diminuer le coût.

RÉFÉRENCES

1. Bousquet J., Knani J., Velasquez G., Menardo J.L., Guilloux L., Michel F.B. – Evolution of sensitivity of hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 944-950.
2. Bousquet J., Muller U., Dreborg S., Jarisch R., Malling H.J., Mosberch H., Urbanek R., Youlten L. – Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy*, 1987, 42, 401-413.
3. Dutau G. – Allergie aux venins. *Tempo Méd.*, 1989, 351, 17-23.
4. Golden D.B.K., Johnson K., Addison B.I., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. – Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 435-441.
5. Golden D.B.K., Schwartz H.J. – Guidelines for venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 77, 727-728.
6. Haugaard L., Norregaard OFH, Dahl R. – In-hospital sting challenge in insect venom allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 699-702.
7. Herman D. – L'allergie au venin d'hyménoptères. Compte rendu de la deuxième table ronde consacrée à l'allergie aux venins d'hyménoptères, CHU Bichat, Paris, 7 avril 1990.
8. Hoffman D.R. – Allergens in hymenoptera venom XXIV: the amino acid sequences of imported fire and venom allergens Sol I II, Sol I III, and Sol I IV. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 71-79.
9. Hoffman D.R., Gillman S.A., Cummins L.H., Kozak P.P., Oswald A. – Correlation of IgE antibody level to honey bee venom allergens with protection to sting challenge. *Ann. Allergy*, 1981, 46, 17-23.
10. Keating M.U., Kagey-Sobotka A., Hamilton R.G., Yunginger J.W. – Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 339-348.
11. Khan R.H., Szwewczuk J.H. – Bee venom anti-idiotypic antibody is associated with protection in beekeepers and bee sting-sensitive patients receiving immunotherapy against allergic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 199-208.
12. Lockey R. – Immunotherapy for allergy to insect stings. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1627-1628.
13. Menardo J.L., Bousquet J., Ville G., Michel F.B. – Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1983, 40, 543-547.
14. Molkhou P., Waquez J.C. – Méthode de désensibilisation aux venins. *Tempo Méd.*, 1983, 1, 17-32.
15. Muller U., Berchtold E., Helbling A. – Honeybee-venom allergy: results of a sting challenge one year after cessation of successful venom immunotherapy in 86 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 702-709.
16. Reisman R.E. – Venom immunotherapy: when is it reasonable to stop. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 618-620.
17. Reisman R.E., Dvorin J., Randolph C.C., Georgitis J.W. – Stinging insect allergy: natural history of modification with venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 735-740.
18. Schubert K.C., Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev. Fr. Allergol.*, 1983, 23, 73-77.
19. Valentine M.D., Schubert K.C., Kagey-Sobotka A., Grafi D.F., Kwiterovich K.A., Szklo M., Lichtenstein L.M. – The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1601-1603.
20. Yunginger J.W., Paull B.R., Jones R.P., Santrach P.J. – Rush immunotherapy program of honey bee sting sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 340.