

Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant*

K. C. SCHUBERTH, D. B. K. GOLDEN, A. KAGEY-SOBOTKA,
M. D. VALENTINE, L. M. LICHTENSTEIN

Nos études sur l'allergie aux venins d'hyménoptères avaient commencé par un premier cas clinique tout particulier puisqu'il s'agissait d'un garçon de 5 ans, dans les antécédents familiaux duquel on notait une sœur de 6 ans qui avait eu une réaction anaphylactique sévère lors d'une piqûre d'abeille. Après avoir reçu une désensibilisation au corps total pendant environ un an, elle était morte lors d'une piqûre ultérieure. Nous avons tout d'abord traité ce jeune garçon avec du corps total. Cependant, il présenta une nouvelle réaction mettant sa vie en danger lors d'une piqûre. Nous avons donc finalement traité cet enfant avec succès par une désensibilisation au venin [8]. Nous avons alors décidé d'étudier le problème de la sensibilité aux hyménoptères et notre but, basé sur cette expérience, fut de prévenir les réactions mortelles et celles qui mettaient la vie en danger. Ainsi, plutôt que d'approcher le problème d'une façon logique, en effectuant une étude épidémiologique prospective au long cours, nous avons d'emblée débuté la désensibilisation au venin. Ainsi qu'il est bien connu, notre groupe a rapidement établi que cette thérapeutique était extrêmement efficace grâce à une étude contrôlée qui a comparé le venin, les extraits de corps totaux et le placebo [7].

La réalisation d'une thérapeutique qui est totalement efficace, mais dispendieuse et de très longue durée, nous oblige à revenir à des études prospectives pour établir quels patients doivent être traités. Nous poursuivons ces problèmes avec des protocoles qui intéressent à la fois des adultes et des enfants. Les études sur les enfants sont actuellement plus avancées, mais il est important cependant, de différencier les problèmes chez l'enfant et chez l'adulte, car il existe des différences significatives.

INCIDENCE DE LA SENSIBILITÉ AUX HYMÉNOPTÈRES

L'indidence de l'allergie aux venins d'hyménoptères n'a pas été étudiée rigoureusement chez l'enfant. Deux études avaient été effectuées par des questionnaires et suggéraient que l'incidence des réactions secondaires lors de piqûres d'hyménoptères chez l'enfant variait entre 0,4 et 0,8 p. cent [1, 11]. Nous avons actuellement bien des raisons pour penser que ces études sous-estimaient sérieusement le problème. Cependant, les seules études directes concernant l'épidémiologie ont été effectuées chez l'adulte. En utilisant la population contrôlée épidémiologiquement de David Marsh, population qui semble refléter significativement la population caucasienne des États-Unis, nous avons trouvé que plus d'un quart des sujets de ce groupe avait une sensibilité aux venins d'hyménoptères [6]. Ainsi, 4 p. cent des sujets avaient des antécédents de réactions systémiques aux venins d'hyménoptères et 17 autres pour cent avaient des réactions locales étendues après une piqûre. Lorsque ces patients ont été testés avec des venins, les tests cutanés ont été positifs chez 71 p. cent des sujets qui avaient des réactions locales étendues. Plus intéressant encore, est le fait que 12 p. cent des sujets qui n'avaient pas d'antécédent de réactions secondaires à un hyménoptère avaient aussi des tests cutanés positifs. Environ 80 p. cent des individus qui avaient des tests cutanés positifs, avaient aussi des anticorps de classe IgE dirigés contre le venin, alors que 15 p. cent des patients qui n'avaient pas de test cutané positif, avaient cependant un Rast positif. En additionnant les incidences immunologiques et cliniques, nous avons trouvé que

* Communication présentée au VII^e Congrès International de Pneumologie, Montpellier, 1982.

Tirés à part : Dr L. M. Lichtenstein, Johns-Hopkins University School of Medicine, Good Samaritan Hospital, 5601 Loch Raven Boulevard, MD 21239 BALTIMORE (USA).

SCHUBERTH 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 (n° 2), 73-77.

plus de 25 p. cent des adultes ont des critères immunologiques cliniques d'allergie aux venins d'hyménoptères, ce qui pose un problème très sérieux à l'allergologue. Nous suspectons que la plupart des individus qui ont un test cutané positif ou des IgE spécifiques sériques sans avoir présenté de réactions systémiques lors d'une piqûre, ne développeront pas de telles réactions s'ils sont piqués ultérieurement ; mais ceci doit être établi par une étude prospective qui durera plusieurs années.

Des faits analogues ne sont pas connus chez l'enfant, mais il est vraisemblable que les estimations initiales de sensibilité sont trop faibles.

ASPECTS CLINIQUES DE L'HYPERSENSIBILITÉ AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES

La première différence sensible entre l'allergie aux venins d'hyménoptères chez les adultes et chez les enfants concerne leur réponse clinique lors de piqûres. Plus de 80 p. cent des adultes ont des symptômes extrêmement sérieux, pouvant entraîner la mort : détresse respiratoire ayant comme substratum anatomique un œdème laryngé ou un bronchospasme, et/ou une hypotension sévère. Moins de 20 p. cent des adultes ont des symptômes limités à la peau, c'est-à-dire une urticaire ou un angio-œdème. Les enfants, d'un autre côté, ont souvent des manifestations qui n'intéressent que la peau. Globalement, 75 p. cent d'entre eux n'ont qu'une urticaire ou un angio-œdème comme seules manifestations, et les réactions mettant la vie en danger sont bien plus rares [2]. L'origine de cette différence n'est pas connue, mais elle rend bien plus faciles les études des indications de l'immunothérapie chez les enfants que chez les adultes.

ÉTUDE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT

Notre première étude sur l'allergie au venin d'hyménoptères chez l'enfant s'inscrit dans une période où nous étions concernés essentiellement par la prévention des réactions. L'étude contrôlée effectuée chez les adultes avait démontré qu'environ 60 p. cent des patients traités, soit avec le placebo, soit avec le corps total, avaient des réactions systémiques sérieuses, lors d'un test de provocation réaliste avec un insecte. Dans plusieurs cas, nous avons noté un choc anaphylactique avec hypotension, que nous avons eu du mal à contrôler avec les mesures de réanimation les plus efficaces [12]. Nous avons alors décidé de ne pas réaliser une étude contrôlée chez l'enfant. 42 enfants allergiques au venin, dont l'allergie avait été déterminée par des tests cutanés positifs et une histoire clinique évidente, ont été

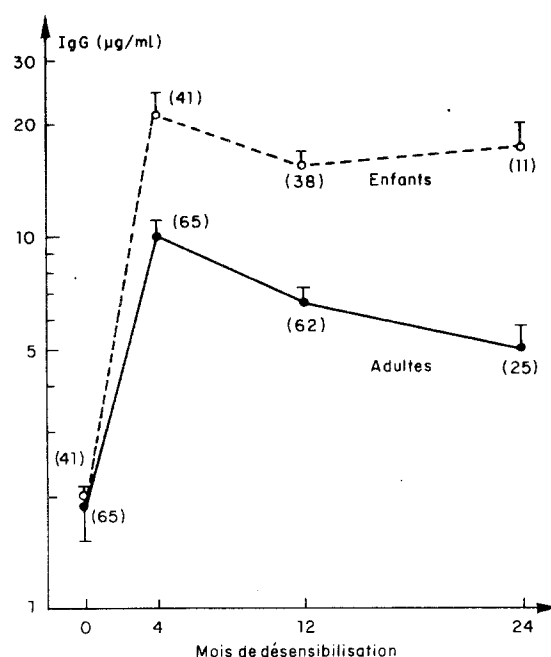


Fig. 1. — Comparaison de la réponse IgG spécifiques lors de l'immunothérapie chez les adultes et les enfants [moyenne $\pm$ SEM ; (N)].

traités avec du venin. La réponse IgG spécifique, chez l'enfant, fut plus élevée que chez l'adulte (fig. 1). Plus important encore, le traitement fut efficace dans 100 p. cent des cas : les 42 enfants ont eu un test de provocation réaliste avec un insecte et il n'y eut qu'une seule réaction, consistant en une urticaire qui apparut 6 heures après la provocation. Ces enfants qui avaient commencé une désensibilisation en 1977 et 1978, ont été suivis jusqu'à maintenant.

INDICATIONS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT

Après avoir établi, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, que l'immunothérapie était presque uniformément efficace, nous nous sommes posé d'autres questions sur l'allergie au venin d'hyménoptères. Étant donné que l'incidence des réactions, ou au moins de la sensibilité au venin, était plus importante que ce qu'on avait anticipé, le problème majeur ne devint pas de savoir comment traiter efficacement, mais bien plus, de décider qui nécessitait une désensibilisation. Une illustration économique de ce problème peut être la suivante : en présumant que seulement 1 p. cent de la population des États-Unis est sensible au venin, le traitement de ces individus coûterait 2 milliards de dollars par an. Cette dépense devrait continuer à augmenter année après année étant donné que l'immunothérapie est de longue durée. Or, il faut bien voir que l'on estime actuellement l'incidence vraie de la sensibilité au venin au moins 10 fois plus grande.

Nous avons décidé d'aborder ce problème chez l'enfant pour plusieurs raisons. Le facteur le plus important de notre réflexion fut que les enfants, dans la grande majorité, ne présentent pas de réactions systémiques mettant en danger leur vie. Cette affirmation est corroborée par l'observation que moins d'enfants que d'adultes meurent de cette allergie et qu'ils ont une meilleure tolérance à l'hypotension que les adultes. Le second facteur d'importance fut la durée de la désensibilisation. La mise en œuvre d'une désensibilisation chez l'enfant entraînera sa poursuite pendant plusieurs décades. Ces raisons nous persuadèrent de débiter une étude épidémiologique prospective qui commença il y a trois ans, chez des enfants ayant présenté des réactions systémiques ne mettant pas leur vie en danger. Cependant, les enfants qui avaient présenté une hypotension ou une détresse respiratoire [10] ont été désensibilisés sans exception. Au cours de cette étude une randomisation a consisté à diviser les enfants en deux groupes, l'un traité par désensibilisation au venin, et l'autre n'étant pas traité. Inversement, certains parents avaient une attitude ferme, désirant faire désensibiliser leurs enfants ou, inversement, ne préférant pas que leurs enfants subissent cette thérapeutique. Ces enfants ont donc été placés en fonction des desiderata de leurs parents. En fait, les groupes sont globalement homogènes et constitués pour moitié environ d'enfants qui ont choisi et pour moitié d'enfants qui ont été randomisés. Il n'y aura donc pas de biais dans les résultats de cette étude.

Le plan de l'étude était simple : un groupe a été traité par immunothérapie et l'autre ne le fut point. Dans les deux cas, les enfants ont été suivis sur le plan clinique, ils ont eu des tests cutanés chaque année, et chaque trimestre un dosage de leurs IgE anti-venins. Le dosage des IgG spécifiques anti-venins a aussi été pratiqué chez les enfants traités. Lorsqu'une piqûre survenait, un bilan clinique complet était effectué avec une histoire clinique et des dosages des taux d'IgE et IgG spécifiques.

Le but de cette étude était de pouvoir déterminer prospectivement quels enfants auraient ou n'auraient pas de réactions lorsqu'ils seraient repiqués. Nous avons supposé que l'évolution du taux des IgE spécifiques pourrait être utile, mais cela ne fut pas le cas. La figure 2 montre l'évolution des anticorps de classe IgE pendant 2 ans chez des enfants traités et non traités. Les résultats furent conformes à ce qui était attendu ; les enfants traités avaient eu une augmentation initiale des IgE spécifiques qui avaient ensuite diminué ; après 2 ans de traitement, le taux des IgE spécifiques étaient encore au-dessus de leur taux de base. Les enfants non traités avaient eu une diminution graduelle des IgE et ainsi, au bout de 2 ans, leur taux d'IgE était en moyenne la moitié de leur taux initial. Malheureusement, le degré de diminution des anticorps IgE chez des patients ne peut pas prédire si l'enfant réagira ou non lors d'une

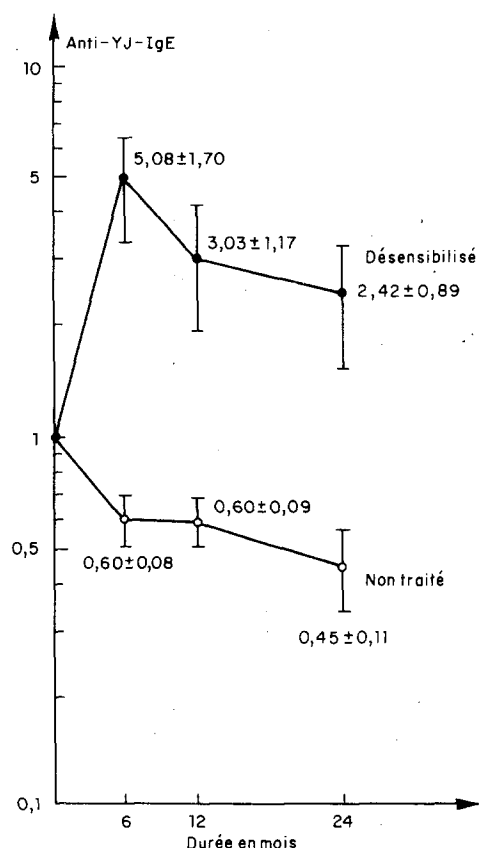


Fig. 2. — Comparaison des taux d'anticorps de classe IgE chez les enfants désensibilisés ou non au venin.

prochaine piqûre et nous avons observé, d'une manière quasi uniforme, une augmentation de ces anticorps. Ces mesures nous ont aussi permis de déterminer si la piqûre était provoquée par l'hyménoptère qui avait entraîné l'allergie initiale. Pour ne prendre qu'un exemple, lorsqu'un enfant qui avait un test cutané positif au venin de guêpe était piqué par un insecte non identifié, lorsque les IgE dirigées contre le venin de guêpe augmentaient, nous pouvions estimer que c'était une guêpe qui avait piqué l'enfant.

Les modifications des taux d'IgG spécifiques, dans le groupe traité, furent proches de ce que nous avons observé initialement (voir fig. 1). Chez les patients non traités, le taux des IgG spécifiques diminuait rapidement, sauf lorsque l'enfant fut repiqué, et alors on notait une augmentation nette des IgG. Il n'y eut, comme il était attendu, aucune relation entre les réactions lors d'une piqûre et le taux des IgG spécifiques dans le groupe non traité. Dans aucune de nos études chez l'enfant, nous n'avons été capables d'établir une relation entre le taux des anticorps de classe IgG et la protection des patients alors que nous avons pu établir cette relation chez les adultes. Dans le but de trouver le traitement optimal, nous avons diminué la dose d'entretien du venin de 100 µg à 50 µg [4]. L'étude a démontré que 50 µg ne suffisaient pas et que nous avions un pourcentage d'échecs de 20 p. cent. Cette étude nous

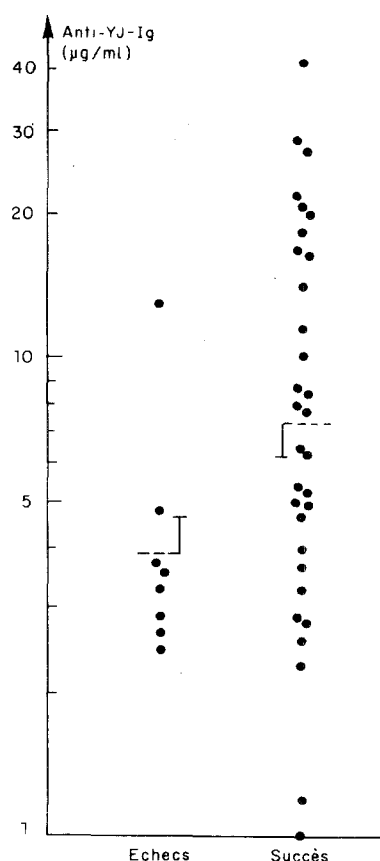


Fig. 3. — Taux des IgG spécifiques du venin le jour d'un test de provocation réaliste effectué chez des adultes allergiques désensibilisés. Pour chaque groupe est indiquée la moyenne géométrique des IgG $\pm$ SEM.
* $p < 0,01$.

permet cependant d'avoir suffisamment d'échecs thérapeutiques pour trouver une relation directe entre le taux d'anticorps de classe IgG et la protection clinique (fig. 3). Ainsi, si un patient a 5 μ g d'IgG spécifiques par ml de sérum, le pourcentage d'échecs est de 5 p. cent, alors que si ce taux est inférieur, le pourcentage d'échecs est de 50 p. cent [5]. Nous estimons que cette relation entre le taux absolu des IgG spécifiques et l'efficacité clinique, sera applicable à l'enfant bien que cela ne soit pas encore démontré.

Les résultats cliniques de l'étude pédiatrique randomisée sur l'immunothérapie sont indiqués dans le tableau I [9]. Dans le groupe traité, 28 enfants ont été piqués par 56 insectes et il n'y eut qu'une réaction systémique modérée, ce qui équivaut à un succès thérapeutique chez plus de 97 p. cent des patients, taux très proche de nos études initiales. L'enfant qui se présentait comme un échec avait été piqué par l'insecte envers lequel il était sensible, mais sans présenter de réaction. Nous sommes, en fait, incapables de dire si c'est un vrai échec thérapeutique. Dans le groupe non traité, 71 enfants ont eu 132 piqûres. Seulement 9 réactions systémiques modérées sont survenues. L'aspect le plus fascinant

TABLEAU I. — Résultats des réactions systémiques survenues lors de piqûres accidentelles par les hyménoptères

	Groupe traité	Groupe non traité
Nombre de patients	69	151
Piqûres	56	132
Patients piqués	28/69 (40,5 %)	71/151 (47,0 %)
Réactions systémiques par piqûre	1/56 (1,8 %)	9/132 (6,8 %)
Réactions systémiques par patient piqué	1/56 (3,6 %)	9/71 (12,7 %)
Réactions « aussi sérieuses » que celle qui a amené le patient à consulter	0/56	1/132

TABLEAU II. — Évolution des tests cutanés au venin sur une période de deux ans et effets d'une piqûre accidentelle

	Non repiqué	Repiqué
Augmentation	1 (2 %)	20 (43 %)
Sans modifications	9 (22 %)	10 (19 %)
Diminution	31 (76 %)	22 (42 %) $p < 0,005$

de cette étude est que l'incidence des réactions par piqûre chez les patients non traités, fut seulement de 7 p. cent, et que le pourcentage de patients ayant présenté des réactions ne fut que de 13 p. cent. Bien que cela représente cependant un rapport de 1 à 3, entre groupes traités et non traités, les différences ne sont pas significatives. Plus de 90 p. cent des piqûres n'ont entraîné aucune réaction et seulement une piqûre sur 132 entraîna une réaction clinique plus importante que le premier épisode. Ces résultats montrent la deuxième différence essentielle entre les enfants et les adultes. Il apparaît que les enfants, en grande majorité, perdent spontanément leur sensibilité.

Ces résultats cliniques sont parallèles aux modifications des tests cutanés. Les adultes qui ont été étudiés pendant 3 ans, n'ont pas présenté de diminution de leur sensibilité cutanée. D'un autre côté, la majorité des enfants ont eu une diminution de leur sensibilité cutanée (tableau II). Par ailleurs, il est surprenant que les tests cutanés décroissent, que le patient soit traité ou non. Le seul moyen pour augmenter la sensibilité des tests cutanés chez l'enfant était une nouvelle piqûre par un insecte. Alors que 76 p. cent des enfants qui n'avaient pas été piqués présentaient une diminution de leur sensibilité cutanée, seulement 42 p. cent de ceux qui ont été piqués ont eu une telle diminution.

Les enfants qui ont eu seulement des réactions locales étendues après piqûre n'ont pas été inclus dans cette étude, mais ont seulement été surveillés [3]. 35 d'entre eux ont eu 67 piqûres. 2 ont présenté des réactions systémiques ce qui montre l'existence de liens entre les réactions locales étendues et les réactions systémiques cutanées. Dans le groupe d'en-

TABLEAU III. — Résultats des piqûres accidentelles : réactions locales étendues

	Groupe traité	Groupe non traité
Nombre de patients	69	151
Piqûres	46	118
Patients repiqués	24/69 (34,8 %)	67/151 (44,8 %)
Réaction locale étendue		
- Par piqûre	3/46 (6,5 %)	40/118 (33,9 %) p < 0,001
- Par patient repiqué	3/24 (12,5 %)	29/67 (43,3 %) p < 0,02

fants qui avaient présenté des réactions systémiques modérées, seuls 7 p. cent des enfants qui ont eu une désensibilisation ont eu aussi une réaction locale large lorsqu'ils ont été repiqués, alors que l'incidence de ces réactions était 6 fois plus importante chez les enfants non traités (tableau III). Ceci est une différence très hautement significative. Ainsi la désensibilisation au venin est efficace pour prévenir les réactions locales étendues. Nous ne recommandons pas la désensibilisation dans cette situation, mais ce résultat donne des indications intéressantes sur la physiopathologie des réactions locales étendues. Étant donné qu'une augmentation des anticorps de classe IgG diminue habituellement ces réactions, il est clair que les réactions locales éten-

dues ne font pas appel à la réaction de type III de Gell et Coombs (réaction d'Arthus), mais bien plus à une réaction non immédiate médiée par les IgE.

CONCLUSION

Les résultats présentés indiquent que la sensibilité au venin d'hyménoptère chez l'enfant est très différente de celle de l'adulte. La symptomatologie présentée par l'enfant allergique est beaucoup plus modérée. Les enfants tendent à perdre spontanément leur sensibilité alors que cela n'arrive chez l'adulte que très lentement. Ces études sont bien entendu incomplètes et ne conduisent pas à des recommandations définitives en ce qui concerne la désensibilisation des enfants qui ont eu des réactions systémiques cutanées. Il est évident, cependant, que les indications de la désensibilisation de l'enfant doivent être bien pesées. Cette étude n'étant que préliminaire, notre recommandation est que chaque patient doit être considéré à part et que les informations que nous donnons dans ce travail peuvent aider le praticien, le patient et sa famille à être, d'une part informés, et d'autre part responsables du choix qu'ils peuvent faire.

RÉFÉRENCES

1. Chafee F. H. — The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol.*, 1970, 25, 292-293.
2. Chipps B. E., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Schubert K. C., Lichtenstein L. M. — Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J. Pediatr.*, 1980, 97, 177-184.
3. Graft D. F., Schubert K. C., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K. A., Lichtenstein L. M., Valentine M. D. — Large local reactions following Hymenoptera stings in children. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1982, 69 (Abstract), 124.
4. Golden D. B. K., Kagey-Sobotka A., Valentine M. D., Lichtenstein L. M. — Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1981, 67, 370-374.
5. Golden D. B. K., Meyers D. A., Kagey-Sobotka A., Valentine M. D., Lichtenstein L. M. — Clinical relevance of the venom specific IgG antibody level during immunotherapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1982, 69, 489-493.
6. Golden D. B. K., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M. — Prevalence of Hymenoptera venom allergy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1982, 69 (Abstract).
7. Hunt K. J., Valentine M. D., Sozotka A. K., Benton A. W., Amodio F. J., Lichtenstein L. M. — A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157-161.
8. Lichtenstein L. M., Valentine M. D., Sobotka A. K. — A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1223-1227.
9. Schubert K. C., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K., Graft D. E., Szklo M., Lichtenstein L. M., Valentine M. D. — A comparison of venom treatment and no treatment in insect allergic children. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1982, 69, (Abstract), 124.
10. Schubert K. C., Valentine M. D., Kagey-Sobotka A., Szklo M., Kwiterovich K. A., Lichtenstein L. M. — An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. *J. Pediatr.*, 1982, 100, 546-557.
11. Settipane G. A., Newstead G. J., Boyd G. K. — Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1972, 50, 746-750.
12. Smith P. L., Kagey-Sobotka A., Bleecker E. R., Traustman R., Kaplan A. P., Gralnick H., Valentine M. D., Permutt S., Lichtenstein L. M. — Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J. clin. Invest.*, 1980, 66, 1072-1080.

