

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant

C. PONVERT, J. PAUPE, P. SCHEINMANN

RÉSUMÉ

D'une façon générale, l'indication de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères dépend de la sévérité de la réaction initiale, qui détermine le risque de récurrences, et leur sévérité. Chez les adultes dont le bilan allergologique est positif, la désensibilisation est indiquée dans les réactions généralisées sévères (stades III et IV de la classification de Mueller ; stades 4, 5 et 6 de la classification de Molkhou & Pinon) ; les réactions systémiques modérées, et notamment les urticaires et angio-œdèmes sans extension laryngée, représentent une contre-indication relative, la désensibilisation n'étant envisagée que lorsqu'il existe des facteurs de risque associés (exposition importante, atopie, maladie cardiovasculaire et/ou bronchopulmonaire, traitement antihypertenseur au long cours, notamment par les β -bloquants). Les autres réactions (locales pures, même importantes ; systémiques mineures et atypiques), et les patients dont les tests cutanés et/ou les RAST sont négatifs, ne représentent pas une bonne indication de la désensibilisation. Chez l'enfant, la décision de désensibiliser ou non est généralement plus facile à prendre que chez l'adulte : en effet, bien que la fréquence relative globale des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères soit (légèrement) supérieure à celle de l'adulte, la fréquence des réactions sévères est significativement plus faible que chez l'adulte, et les décès par piqûres d'hyménoptères sont exceptionnels. De plus, l'enfant présente une tendance à la « guérison » spontanée plus marquée que l'adulte, avec une fréquence très faible des aggravations de la sévérité des réactions d'une piqûre à une autre. Toutefois, dans les cas limites, il faut tenir compte, comme chez l'adulte, des facteurs de risque associés, et notamment du risque d'exposition, qui semble supérieur à celui de l'adulte, et, peut-être, de l'existence d'un terrain atopique et du sexe. Quant aux pathologies chroniques associées, cardiovasculaires et bronchopulmonaires, et aux traitements au long cours par les antihypertenseurs, ils ne sont qu'except-

SUMMARY

Desensitization to Hymenoptera venoms in children. – In general use, hymenoptera venom immunotherapy (VIT) is indicated in patients with severe immediate-type allergic reactions (grades III and IV in the Mueller's classification; grades 4, 5 and 6 in the Molkhou's & Pinon's classification) and positive diagnostic tests, either skin tests and/or serum specific IgE; hyposensitization is contra-indicated in patients with mild to moderate systemic reactions, except for patients with associated risk factors, such as a high degree of exposure, atopy, preexisting cardiovascular and respiratory disease, and β -blocker therapy. Large local and unusual reactions, such as vasculitis, nephrosis, fever, thrombocytopenia, etc. are not indications for VIT, even in patients with positive diagnostic tests. Finally, specific VIT is contra-indicated in patients with negative skin tests and/or RAST. Indications of VIT are more restrictive in children than in adults : indeed, although exposure is (slightly) more important in children than in adults, severe reactions to hymenoptera venoms are less frequent than in adults, and fatalities are very unfrequent. Moreover, relapses to ongoing stings are significantly less frequent in children than in adults, and worsening reactions are unfrequent. However, in borderline cases, one may consider associated risk factors, such as a high degree of exposure, atopy and sex. Other risk factors, such as chronic cardiovascular and/or bronchopulmonary disease, and β -blocker therapy, are very unusual in children. Efficacy parameters, such as tolerance of maintenance injections, decreased skin test reactivity and/or serum specific IgE levels, increased serum specific IgG levels, and tolerance to field restings, are more frequently reported in children than in adults, making the decision to stop VIT more easy. However, bad tolerance and/or lack of efficacy of VIT have been reported in a limited number of children. Finally, diagnostic criterias, length of treatment, and cumulative dose of venom reached at the end of treatment,

Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker - Enfants Malades : 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Tirés à part : C. Ponvert (adresse ci-dessus).

PONVERT C., PAUPE J., SCHEINMANN P. – La désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (8), 1070-1077.

tionnellement rencontrés chez l'enfant. D'une façon générale, la décision d'arrêter la désensibilisation est également plus facile à prendre chez l'enfant, compte tenu du fait que la plupart des critères d'efficacité (tolérance des injections d'entretien, diminution de la réactivité cutanée, modifications des taux des IgE et IgG spécifiques, tolérance des repiqués accidentels) sont plus fréquemment et plus significativement retrouvés que chez l'adulte ; cependant, il existe des exceptions, chez un nombre limité d'enfants. Enfin, on considère habituellement que les critères diagnostiques, la durée de la désensibilisation, et la dose cumulée de venin administrée doivent être les mêmes chez les enfants et les adultes. Toutefois, rien ne permet d'affirmer que ces données sont exactes, et seules des études rétrospectives et prospectives, qui restent à effectuer, permettront de les confirmer ou de les infirmer.

MOTS-CLÉS : Hyménoptères – Allergie – Enfant – Désensibilisation.

are usually considered as identical in children and adults. However, we do not really know if these notions are true. Thus, retrospective and prospective studies are needed in order to ascertain them.

KEY-WORDS : Hymenoptera venom allergy – Child, – Specific immunotherapy.

INTRODUCTION

En termes de sévérité, les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères peuvent aller d'une réaction locale importante à une réaction généralisée sévère, parfois mortelle, en passant par des réactions systémiques bénignes (cutanées pures) et modérées (urticaires et/ou angioœdèmes associés à des signes généraux, mais spontanément résolutive).

Les études effectuées depuis une vingtaine d'années ont permis de mieux préciser les indications et les critères d'efficacité de la désensibilisation (DS) aux venins d'hyménoptères, et de montrer son efficacité, notamment dans les réactions généralisées sévères. La plupart de ces études ont été réalisées chez des adultes, et l'on peut se demander si les buts, les indications, les méthodes, l'efficacité et les critères d'arrêt de la DS sont les mêmes chez les enfants et les adultes : aussi, nous présentons ici une revue générale d'un certain nombre d'études ayant porté plus spécifiquement sur l'enfant ; elles montrent clairement que l'allergie aux venins d'hyménoptères de l'enfant se distingue de celle de l'adulte sur de nombreux points, ces différences n'étant pas sans conséquences sur les indications, la tolérance et l'efficacité de la désensibilisation.

BUTS DE LA DÉSENSIBILISATION

Le principal but de la désensibilisation (DS) est de diminuer la fréquence et la sévérité des récidives, et de prévenir le risque de récurrence fatale ; la DS permet également de rassurer le patient et son entourage proche. Rien, dans la littérature ni dans nos expériences personnelles, n'indique que ces buts sont différents chez les enfants et les adultes.

INDICATIONS DE LA DÉSENSIBILISATION

Elles sont déterminées par les résultats du bilan allergologique, la nature et la sévérité de la (des) réaction(s) initiale(s), et les éventuels facteurs de risque associés.

Bilan allergologique

Il comporte au minimum la pratique de tests cutanés (TC) aux venins d'hyménoptères : les modalités des TC varient d'une équipe à une autre, certains se contentant des prick à 100 ou 1 000 mcg/ml, les plus nombreuses effectuant tout d'abord des prick-tests, puis des intradermoréactions (IDR). En ce qui nous concerne, nous effectuons tout d'abord un prick à 1 mcg de venin/ml ; les IDR sont ensuite commencées à la concentration de 0,0001 mcg/ml si le prick est positif, et à 0,001 mcg/ml si le prick est négatif. En cas de réponse négative, la progression est poursuivie en augmentant les concentrations de 10 en 10, jusqu'à 1 mcg/ml.

Ce bilan est le plus souvent complété par des dosages des IgE sériques spécifiques.

En règle générale, le bilan est considéré comme positif lorsqu'il existe un TC positif jusqu'à 1 mcg/ml en IDR, et jusqu'à 100 ou 1 000 mcg/ml en prick, et lorsque le dosage des IgE sériques spécifiques est positif, en ne tenant compte que des résultats correspondant, au minimum, à une classe II (donc supérieurs à 0,70 PRU pour le RAST). Là encore, rien n'indique, dans la littérature ni dans nos expériences personnelles, qu'il existe des différences entre les enfants et les adultes.

Certaines équipes étrangères effectuent également des tests de provocation réalistes, tant chez l'adulte [4, 44] que chez l'enfant [20] ; toutefois,

leur valeur diagnostique et prédictive est controversée [9, 37], et il est parfaitement justifié de douter du caractère éthique de ces tests, en particulier chez l'enfant.

Nature et sévérité de la réaction initiale

Ce sont des facteurs importants à prendre en compte dans l'indication de désensibiliser ou non, car ils déterminent pour une grande part le risque de récédive et la sévérité des récédives.

Tous âges confondus, la fréquence des récédives augmente avec la sévérité de la réaction initiale : selon Reisman *et al* [35], elle est de 56 p. cent environ pour les réactions initiales systémiques bénignes, et de l'ordre de 86 p. cent pour les réactions initiales systémiques plus sévères. De même, la sévérité des récédives augmente avec celle de la réaction initiale, la fréquence des réactions systémiques de modérées à très sévères aux repiquères étant de l'ordre de 4 à 5 p. cent pour les réactions initiales purement locales, même importantes, comprise entre 14 et 24 p. cent pour les réactions initiales systémiques bénignes et modérées, et entre 34 et 51 p. cent pour les réactions initiales systémiques sévères [30].

Chez l'enfant d'âge scolaire, la fréquence des réactions systémiques initiales de toutes sévérités varie entre 0,15 et 0,8 p. cent, pour l'abeille [1, 6, 41], mais elle n'est malheureusement pas connue pour la guêpe ; pour l'abeille et la guêpe, elle est comprise entre 0,5 et 8 p. cent chez l'adulte [3, 14, 17, 30] ; enfin, les réactions initiales sévères sont significativement moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte [7, 24], les réactions fatales étant exceptionnelles [38]. C'est probablement ce qui explique que la fréquence et la sévérité des récédives soient plus faibles chez l'enfant que chez l'adulte [35] ; cette tendance marquée à la « guérison » spontanée de l'enfant avait déjà été rapportée par Schuberth *et al* [39] et Valentine *et al* [43], et avait même incité ces auteurs à conclure à une (quasi) inutilité de la DS aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.

Facteurs de risque associés

Les maladies chroniques sévères, cardiovasculaires et/ou bronchopulmonaires, et les traitements antihypertenseurs au long cours, notamment par les β -bloquants, représentent un important facteur de sévérité des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères, les deux tiers ou les trois quarts des décès par choc anaphylactique survenant chez des patients ayant de tels antécédents. Les résultats de l'étude de Lantner *et al* [22], qui montrent que des antécédents cardiovasculaires ou bronchopulmonaires, ou des traitements au long cours par les β -bloquants, sont retrouvés

chez respectivement 16 et 7 p. cent des sujets présentant des réactions systémiques sévères, contre seulement 5 et 2 p. cent des patients rapportant des réactions bénignes ou modérées, confirment ces données ; il en est de même des résultats présentés lors de la troisième table ronde sur l'allergie aux venins d'hyménoptères, qui a eu lieu à Paris, en octobre 1995 [8]. Il est clair que de telles conditions ne sont qu'exceptionnellement rencontrées chez l'enfant.

Le rôle de l'atopie en tant que facteur prédisposant à l'allergie aux venins d'hyménoptères est discuté : des antécédents certains d'atopie sont retrouvés chez 25 p. cent [14] à 40 p. cent [3] des adultes, et chez 21 à 31 p. cent des enfants [43] allergiques aux venins d'hyménoptères ; selon Rancé *et al* [34], 60 p. cent des enfants allergiques aux venins d'hyménoptères auraient des antécédents d'atopie. Dans notre expérience, 25,5 p. cent des enfants désensibilisés aux venins de guêpe et/ou d'abeille ont des antécédents personnels certains d'atopie. Ces divers résultats suggèrent donc que l'atopie représente un certain facteur de risque, au moins pour les réactions sévères, nécessitant une désensibilisation.

Le degré d'exposition peut être apprécié par deux types d'études : les études épidémiologiques, et les études de recrutement, au niveau des services. Comme cela a déjà été évoqué plus haut, les études épidémiologiques ont montré que la fréquence des réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères était plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, suggérant donc une moindre exposition des enfants.

Ces mêmes études ont montré que la fréquence des sensibilisations, pathogènes ou non, détectées par les TC et/ou les RAST, était de l'ordre de 26,5 à 28,7 p. cent chez l'adulte [14, 17] ; la fréquence de ces sensibilisations augmente avec l'âge, pour atteindre un maximum entre 30 et 47 ans (38 à 48 %), puis diminue progressivement chez l'adulte plus âgé [17]. Il est regrettable que la fréquence de ces sensibilisations n'ait pas été étudiée chez l'enfant.

L'étude du recrutement des patients par tranches d'âge montre qu'environ le tiers des allergiques aux venins d'hyménoptères sont des enfants et des adolescents [22, 24], suggérant, là encore, une moindre exposition que chez l'adulte. Toutefois, compte tenu du fait que les enfants et adolescents représentent 20 à 25 p. cent environ de la population générale des pays occidentaux, il apparaît que, dans cette tranche d'âge, la fréquence relative des réactions est 1,5 à 2 fois supérieure à celle de l'adulte ; il est peu probable que ce phénomène résulte d'une plus grande sensibilité des enfants, puisque, comme cela a déjà été évoqué, les réactions qu'ils présentent sont moins sévères que chez l'adulte. Ceci suggère donc que

les enfants sont plus exposés que les adultes, pour des raisons qui restent à déterminer (plus grande activité, curiosité, insouciance ou témérité ? réflexes de peur mal contrôlés, augmentant l'agressivité des insectes ?).

Enfin, le sexe masculin pourrait représenter un facteur de risque particulier : chez les enfants allergiques aux venins d'hyménoptères, le rapport M/F varie de 1,85 à 4,5 [34, 43] ; dans notre expérience, 70,2 p. cent des enfants désensibilisés pour des réactions systémiques sévères sont de sexe masculin. Cette surreprésentation du sexe masculin est également retrouvée chez les adultes [11, 14, 17, 22, 24], bien que, pour certains, elle soit non ou peu significative [14, 17]. Cette différence entre garçons et filles pourrait résulter d'une différence de sensibilité, mais, à notre connaissance, aucune étude n'a comparé la sévérité relative des réactions chez les enfants des deux sexes ; elle pourrait aussi résulter d'une plus grande exposition des garçons, peut-être liée à un degré d'activité ou de témérité plus élevé que chez les filles.

MÉTHODES DE DÉSENSIBILISATION

Il existe quatre méthodes de désensibilisation aux venins d'hyménoptères : la méthode ascensionnelle classique, peu utilisée, la méthode semi-accelérée, la méthode accélérée, et la méthode hyper-accelérée ; cette dernière correspond en fait à une méthode semi-accelérée « accélérée », impliquant au moins 3 séjours de une demi-journée à une journée à l'hôpital. Le choix de la méthode repose sur plusieurs paramètres : l'organisation du service, les desiderata des malades, la tolérance et l'efficacité respectives des diverses méthodes.

A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée à ce jour sur l'efficacité respective des diverses méthodes de DS aux venins d'hyménoptères, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte [8].

En ce qui concerne la tolérance, Laurent *et al* [23] rapportent 4 p. cent de réactions systémiques bénignes et 11,35 p. cent de réactions systémiques modérément sévères à sévères chez les grands enfants et les adultes désensibilisés aux venins d'hyménoptères, selon une méthode accélérée sur 4 jours, sensiblement comparable à la nôtre. Selon Birnbaum *et al* [2], des réactions systémiques sont observées chez 14,9 p. cent des adultes et grands enfants désensibilisés selon une méthode hyper-accelérée ; les réactions sévères, qui affectent 2 p. cent des patients, sont surtout observées pendant la période ascensionnelle initiale (J1), et chez les patients désensibilisés au venin d'abeille ; enfin, elles surviennent essentiellement chez les patients ayant présenté des réactions initiales sévères. Selon les CR de la troisième table ronde sur l'allerg-

gie aux venins d'hyménoptères, des réactions systémiques plus ou moins sévères sont rapportées chez 20 p. cent des patients de tous âges désensibilisés au venin d'abeille selon une méthode hyper-accelérée [8].

Les études de Pradal *et al* [32] et Rancé *et al* [34], concernant des enfants, ont montré que la tolérance de la DS, appréciée sur la fréquence et la sévérité des réactions locales et systémiques, était excellente pour les méthodes accélérées sur quelques jours, bonne pour les méthodes hyper-accelérées, et médiocre pour les méthodes semi-accelérées : de ce fait, il paraît logique de préférer les méthodes accélérées et hyper-accelérées. Dans notre expérience pédiatrique, la tolérance est bonne, des réactions systémiques sévères n'étant observées que chez 4 p. cent des enfants ainsi désensibilisés ; toutefois, des réactions mineures ou modérées, à type d'urticaire et/ou angioedème, sans gêne respiratoire et/ou hypotension, sont observées chez près de 20 p. cent des enfants. Ces chiffres se rapprochent donc de ceux rapportés un peu plus haut chez les adultes.

En ce qui nous concerne, la décision de désensibiliser ou non un enfant est prise en commun avec les parents et le médecin traitant, après une discussion prenant en compte la sévérité de la (des) réaction(s) initiale(s), et leur éventuelle aggravation d'une piqûre à une autre, la fréquence élevée des désensibilisations spontanées, l'anxiété familiale, l'âge et le mode de vie de l'enfant, enfin son risque d'exposition ; dans les cas limites (tests cutanés et RAST faiblement positifs, malgré une réaction systémique sévère), l'enfant est revu régulièrement une à deux fois par an, et l'indication de désensibiliser ou non prise en fonction de l'évolution des tests cutanés et des RAST, et, éventuellement, en fonction de la nature et de la sévérité des réactions à des piqûres ultérieures. La DS est effectuée selon une méthode accélérée sur 3 jours et demi, généralement pendant les périodes de congés scolaires, évitant ainsi aux enfants un absentéisme scolaire ; ce choix, orienté par une enquête auprès des parents, évite aussi les déplacements répétés du domicile à l'hôpital, inhérents aux méthodes semi-accelérées et hyper-accelérées.

EFFICACITÉ DE LA DÉSENSIBILISATION

Classiquement, l'efficacité de la DS est jugée sur une association plus ou moins complète de plusieurs paramètres : la tolérance des injections de venin ; la diminution de la réactivité cutanée ; les modifications des taux des IgE et IgG(4) spécifiques ; enfin, les réactions aux piqûres accidentelles, voire même, pour certains auteurs, aux tests de provocation réalistes.

Tolérance des injections de venin

Selon Menardo *et al* [25], la tolérance de la DS, effectuée selon une méthode accélérée sur 9 jours, est nettement meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, avec une fréquence des réactions systémiques de 3,4 p. cent chez les enfants contre 9,7 p. cent chez les adultes désensibilisés au venin de guêpe *vespula*, et de 8,8 p. cent chez les enfants contre 28 p. cent chez les adultes désensibilisés au venin d'abeille. Selon les mêmes auteurs, la fréquence des réactions sévères, nécessitant un traitement, est plus faible chez l'enfant (13 % pour la guêpe et 28 % pour l'abeille) que chez les adultes (33 % et 52 % respectivement). Cette bonne tolérance de la DS chez l'enfant est retrouvée par nous, comme cela a été indiqué plus haut.

Modifications de la réactivité cutanée

Selon Reisman *et al* [36], la négativation des tests cutanés (TC) serait le meilleur critère d'efficacité et d'arrêt de la DS. Toutefois, il est bien connu que, si une diminution de la réactivité cutanée est couramment observée, la négativation des TC est inconstante : elle est retrouvée, tous âges confondus, chez 6,6 à 73 p. cent des patients désensibilisés au venin de guêpe, et chez 30,5 à 70 p. cent des patients désensibilisés au venin d'abeille [5, 21, 26, 42]. Golden *et al* [15] rapportent une négativation des TC chez près du tiers des adultes désensibilisés au venin de guêpe et/ou d'abeille, à la cinquième année de DS, et chez près des deux tiers d'entre eux dans les 2 à 4 ans suivant l'arrêt de la DS.

Chez l'enfant, les TC se négativeraient dans 20 à 45 p. cent des DS à la guêpe et/ou l'abeille [16, 34, 40] ; dans notre expérience, les négativations des TC, après 4 à 5 ans de DS, sont rares (10 %), alors qu'une diminution de la réactivité cutanée d'au moins deux concentrations est retrouvée en IDR, dès la seconde année de DS, chez 25 p. cent des enfants.

Modifications du taux des IgE spécifiques

Classiquement, une diminution du taux des IgE spécifiques est observée plus ou moins rapidement, après une période transitoire d'augmentation, en début de DS. Toutefois, selon Müller *et al* [28], les modifications du taux des IgE spécifiques ne seraient pas corrélées avec l'efficacité de la DS chez les adultes allergiques au venin d'abeille.

Les études comparatives, effectuées par Menardo *et al* [25] chez des enfants et des adultes, montrent que, pour une dose cumulée de venin de 2 000 mcg, la diminution du taux des IgE spécifiques est significative chez les enfants désensibi-

lisés au venin d'abeille, mais pas chez les adultes ; une importante diminution du RAST, mais peu significative, est également observée chez les enfants désensibilisés au venin de guêpe, mais pas chez les adultes.

Nos constatations vont dans le même sens, et montrent aussi que la diminution du taux des IgE spécifiques induite par la DS est d'autant plus marquée que ce taux est initialement élevé, ce qui est généralement le cas chez les enfants allergiques au venin d'abeille [31].

Ces résultats suggèrent donc une plus grande efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères chez l'enfant, au moins en ce qui concerne son action sur la production des IgE spécifiques.

Modifications du taux des IgG spécifiques

Classiquement, le taux des IgG spécifiques augmente plus ou moins rapidement au cours de la DS aux venins d'hyménoptères, pour atteindre un plateau qui se situe aux alentours de la troisième année, puis diminuer ensuite progressivement. Cependant, selon Müller *et al* [28], les modifications des taux des IgG sériques spécifiques totales, et des IgG1 et IgG4 spécifiques ne seraient pas corrélées avec l'efficacité de la DS chez les adultes désensibilisés au venin d'abeille.

Dans notre expérience pédiatrique, les taux moyens initiaux des IgG1 spécifiques sont semblables pour les vespides et les apidés, bien qu'un peu plus élevés pour ces derniers. Ils se modifient peu jusqu'à la deuxième année de la DS, puis s'élèvent ensuite nettement, avec un taux maximum à la troisième année, puis un début de fléchissement à la quatrième année. Les variations du taux des IgG4 spécifiques sont, comme celles des IgE, influencées par les taux de départ, avec une très faible augmentation lorsque le taux de départ est élevé, et une augmentation importante lorsque le taux de départ est faible ; les taux maximum sont atteints entre la fin de la première et de la troisième années chez les enfants désensibilisés au venin de guêpe, et à la fin de la troisième année ou au début de la quatrième année chez les enfants désensibilisés au venin d'abeille. La diminution ultérieure du taux des IgG4 spécifiques est lente, des taux élevés persistant à l'arrêt de la DS [31].

Enfin, l'étude comparative de Menardo *et al* [25] montre que l'augmentation du taux des IgG sériques spécifiques totales est significativement plus importante chez l'enfant que chez l'adulte, tant pour la guêpe que pour l'abeille.

Là encore, ces résultats suggèrent une plus grande efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.

Réactions aux repiqûres

Tous âges confondus, la fréquence des réactions systémiques aux repiqûres, chez les patients désensibilisés aux venins de guêpe et/ou d'abeille, varie entre zéro et 20 p. cent [18, 19, 33] ; elle serait comprise entre zéro et 9 p. cent chez les sujets désensibilisés au venin de guêpe [13, 27, 29], et de l'ordre de 22 ou 23 p. cent chez les sujets désensibilisés au venin d'abeille [10, 29] ; selon Reisman *et al* [36], la fréquence, mais aussi la sévérité de ces récides, malgré la DS, augmenteraient avec la sévérité de la réaction initiale.

Les résultats de l'étude de Schuberth *et al* [39] montrent que, lors des repiqûres fortuites chez les enfants désensibilisés, 83,9 p. cent ne présentent aucune réaction, 12,5 p. cent ne présentent que des réactions locales, et 3,6 p. cent présentent des réactions de sévérité comparable à la réaction initiale, aucun cas d'aggravation n'est rapporté par les auteurs. Parallèlement, ces mêmes auteurs montrent que, chez les enfants non désensibilisés, 42,6 p. cent ne présentent aucune réaction, 43,3 p. cent ne présentent que des réactions locales, 12,7 p. cent des réactions identiques à la réaction initiale, et 1,4 p. cent des réactions aggravées par rapport à la réaction initiale. Des résultats sensiblement identiques ont ultérieurement été rapportés par Valentine *et al* [43]. Toutefois, la faible différence entre les deux groupes d'enfants doit être pondérée par le fait que les enfants DS avaient, en principe, présenté des réactions initiales plus sévères que les enfants non désensibilisés, même si, chez Valentine, il ne s'agissait que de réactions cutanées et/ou d'angioœdèmes sans gêne respiratoire ni hypotension.

Dans notre expérience, 18 p. cent des enfants désensibilisés ont été repiqûés à une ou plusieurs reprises, apparemment par le même insecte que celui à l'origine de la réaction initiale, et ont parfaitement toléré cette (ces) repiqûre(s). Enfin, selon Goldberg *et al* [12], les tests de provocation réalistes, effectués chez des enfants désensibilisés depuis au moins 16 mois au venin d'abeille ou de guêpe, ont été parfaitement tolérés.

CRITÈRES D'ARRÊT DE LA DÉSENSIBILISATION

L'arrêt de la DS est généralement décidé sur plusieurs paramètres : une association plus ou moins complète des critères d'efficacité, une durée suffisamment longue de la DS (3 ans au minimum), et une dose cumulée de venin injectée de plusieurs milliers de microgrammes [8, 30].

Rien, dans la littérature ni dans nos expériences personnelles, n'indique qu'il existe des différences entre les enfants et les adultes en ce qui concerne

la durée de la DS et l'importance de la dose cumulée de venin injectée [8].

Par ailleurs, la décision d'arrêter la DS chez l'enfant semble plus aisée à prendre que chez l'adulte, compte-tenu du fait que, comme cela a été évoqué au chapitre précédent, les critères d'efficacité (tolérance des injections, diminution de la réactivité cutanée, modifications des taux des IgE et IgG sériques spécifiques, tolérance des repiqûres fortuites) sont retrouvés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.

En pratique, nous arrêtons la DS de nos enfants lorsque, après 4,5 à 5 ans d'entretien (généralement à 100 mcg par injection, toutes les 4 semaines pendant les 18 premiers mois, puis toutes les 5 semaines pendant les 18 mois suivants, et, enfin, toutes les 6 semaines ultérieurement), les paramètres suivants sont retrouvés :

- une importante diminution de la réactivité cutanée (supérieure ou égale à deux dilutions), ou mieux, une négativation des tests cutanés ;
- une nette diminution du taux des IgE spécifiques, tout en sachant que ce taux peut remonter très progressivement avant l'arrêt de la DS ;
- une bonne tolérance des injections d'entretien ;
- une bonne tolérance des éventuelles repiqûres accidentelles pendant la période d'entretien.

Nous portons moins d'attention à l'augmentation du taux des IgG(4) spécifiques, qui est très variable d'un enfant à un autre, d'autant qu'il est courant d'observer une importante diminution du taux de ces anticorps après la troisième ou quatrième année de DS.

Les parents sont informés du caractère probablement transitoire de la protection conférée, et les enfants sont revus ultérieurement tous les deux ou trois ans pour des bilans de contrôle. Lorsque la DS est arrêtée à la demande des parents ou des enfants, alors que les critères d'arrêt ne sont pas parfaitement remplis, un traitement anti-histaminique et une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline injectable sont prescrits pour la période à risque ; là encore, un suivi régulier de ces enfants, à raison d'une visite de contrôle par an, est effectué.

CONCLUSIONS

D'une façon générale, l'allergie aux venins d'hyménoptères pose moins de problèmes chez l'enfant que chez l'adulte puisque :

- même en l'absence de DS, le risque de récidence, notamment sévère, est nettement plus faible que chez l'adulte ;
- les principaux facteurs de sévérité des réactions aux (re)piqûres (maladies chroniques cardiovasculaires et/ou bronchopulmonaires, traitements au long cours par les β -bloquants) sont généralement absents ;

– les critères d'efficacité de la DS sont plus fréquemment rencontrés et plus significatifs que chez l'adulte ;

– la DS semble être plus efficace que chez l'adulte, en termes de diminution de la fréquence et de la sévérité des récidives, lors des repiqués accidentelles.

Toutefois, il existe des exceptions qui incitent à la prudence :

– en l'absence de DS, le risque de récidive sévère n'est pas nul, même s'il est nettement plus faible que chez l'adulte ;

– il existe un faible pourcentage d'enfants chez lesquels la DS est mal tolérée et/ou peu efficace, pour des raisons qui restent obscures.

Enfin, il persiste des incertitudes sur :

– les critères de positivité du bilan allergologique initial, rien ne permettant d'affirmer ou d'infirmer qu'ils doivent être identiques chez les enfants et les adultes, même si c'est l'usage en pratique courante ;

– le rôle possible du terrain atopique et du sexe comme facteurs potentiels de sévérité des réactions aux (re)piqués ;

– l'efficacité respective des diverses méthodes de DS ;

– la durée de la DS et la dose cumulée de venin administrée, rien, là encore, ne permettant d'affirmer qu'elles doivent être les mêmes chez les enfants et les adultes.

RÉFÉRENCES

1. Abrishami M.H., Boyd G.K., Settipane G.A. – Prevalence of bee-sting allergy in 2010 girl scouts. *Acta Allergol.*, 1971, 26, 117-120.
2. Birnbaum J., Vervloet D. – Incidence des réactions au cours des rushes aux hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 400 (Abst. A29).
3. Björnsson E., Janson C., Plaschke P. *et al.* – Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*, 1995, 50, 800-805.
4. Blaauw P.J., Smithuis O.L.M.J., Elbers A.R.W. – The value of an in-hospital sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 39-47.
5. Bousquet J., Kanni J., Velasquez G. *et al.* – Evolution of sensitivity of hymenoptera venom in 200 allergic patients followed up to three years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 944-950.
6. Chafee F.H. – The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol.*, 1970, 25, 292-293.
7. Chipps B.E., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A. *et al.* – Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to hymenoptera stings in children. *J. Pediatr.*, 1980, 97, 177-184.
8. CR de la troisième table ronde sur l'allergie aux venins d'hyménoptères, Hotel Méridien, Paris, le 7 Octobre 1995. Dome-Hollister-Stier-Bayer Éd., Epernon, 1995, 1 Vol., 48 p.
9. Franzen H.H., Dubois A.E.J., Minkema U.J. *et al.* – Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 431-436.
10. Gillman S.A., Cummins L.H., Kozak P.P., Hoffman D.R. – Venom immunotherapy: comparison of « rush » vs « conventional » schedules. *Ann. Allergy*, 1980, 45, 351-354.
11. Girodet B., Bouvier M., Sanchez R. – Données statistiques sur la répartition des allergies aux venins d'hyménoptères dans le Rhône et les départements limitrophes. A partir de l'expérience de l'Unité d'Allergologie du Centre Hospitalier Saint-Joseph et Saint-Luc. *Rev. franç. Allergol.*, 1996, 36, 46-53.
12. Goldberg A., Confino-Cohen R., Mekori Y.A. – Deliberate hymenoptera sting in venom-allergic children treated with 3-month maintenance interval. *Allergy Clin. Immunol. News*, 1994, S2, Abst. 446.
13. 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.
14. Golden D.B.K., Marsh D.G., Kagey-Sobotka A. *et al.* – Epidemiology of insect venom sensitivity. *J. Am. Med. Assn.*, 1989, 262, 240-244.
15. Golden D.B.K., Kwitrovich K.A., Kagey-Sobotka A. *et al.* – Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 579-587.
16. Graft D.F., Schuberth K.C., Kagey-Sobotka A. *et al.* – The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 61-68.
17. Grigoreas C., Galatas I.D., Kiamouris C., Papaioannou D. – Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*, 1997, 52, 51-57.
18. Haddad T., Autegarden J.E., Levy D.A., Leynadier F. – Devenir des patients repiqués après l'arrêt de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères. In : *CR Soc. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 1994, Abst. 13, pp. 72.
19. Haugaard L., Norregaard O.F.H., Dahl R. – In-hospital sting challenge in insect venom allergic patients after stopping immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 699-702.
20. Hayuk P., Friedl K., Kaufmehl K. *et al.* – Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to hymenoptera. *J. Pediatr.*, 1995, 126, 185-190.
21. Keating M.U., Sobotka A.K., Hamilton R.G., Yunginger J.W. – Clinical and immunologic follow-up of patients who stop immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 339-348.
22. Lantner R., Reisman R.E. – Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 900-906.
23. Laurent J., Smiejan J.M., Bloch-Morot E. *et al.* – Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy*, 1997, 52, 94-96.
24. Lockey R.F., Turkeltaub P.R., Baird-Warren I. *et al.* – The hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 370-381.
25. Menardo J.L., Bousquet J., Ville G., Michel F.B. – Désensibilisation au venin d'hyménoptères chez l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1983, 40, 543-547.
26. Michel F.B., Bousquet J., Knani J. – Sur quels critères fonder la décision d'arrêt d'une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? In : *CR 15^e JPIAI, IFRA*, Paris, 1987, pp. 41-44.
27. Mosbech H., Malling H.J., Biering I. *et al.* – Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy*, 1986, 41, 95-103.
28. Müller U., Helbling A., Bischof M. – Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*, 1989, 44, 412-418.
29. Müller U., Helbling A., Berchtold E. – Immunotherapy with honey-bee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 529-535.
30. Müller U., Mosbech C.H. – Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy*, 1993, 48 (S 14), 37-46.
31. Paupe J., Paupe J. – Allergie aux piqûres d'hyménoptères. In : *Paupe J., Scheinmann P., De Blic J. Eds., Allergologie pédiatrique. Flammarion Médecine-Sciences*, Paris, 1994, 1 Vol., 636 p., pp. 493-495.
32. Pradal M., Domont R., Birnbaum J. *et al.* – Tolérance de la désensibilisation accélérée aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. In : *CR JPA*, 1993, Abst. A 29, pp. 29.
33. Przybilla B., Ring J., Griesshammer B., Braun-Falco O. – Schnellhyposensibilisierung mit hymenopterengiften. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1987, 112, 416-424. (In : Müller & Mosbech, 1993).

34. Rancé F., Adrover-Levy L., Juchet F. *et al.* – Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent. *Rev. franç. Allergol.*, 1994, 34, 137-140.
35. Reisman R.E. – Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to resting reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 325-339.
36. Reisman R.E. – Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 831-836.
37. Rueff F., Przybilla B., Müller U., Mosbech H. – The sting challenge test in hymenoptera venom allergy: position paper of the subcommittee on insect venom allergy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 1996, 51, 216-225.
38. Schuberth K.C., Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A. *et al.* – An epidemiologic study of insect allergy in children. I: characteristics of the disease. *J. Pediatr.*, 1982, 100, 546-541.
39. Schuberth K.C., Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A. *et al.* – Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev. franç. Allergol.*, 1983, 23, 73-77.
40. Schuberth K.C., Kwiterovitch K.A., Kagey-Sobotka A. *et al.* – Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 126-131.
41. Settiple G.A., Boyd G.K. – Prevalence of bee-sting allergy in 4992 boy scouts. *Acta Allergol.*, 1970, 25, 286-291.
42. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B. *et al.* – Short-term decrease of skin-test sensitivity after rush desensitization in hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 289-294.
43. Valentine M.D., Schuberth K.C., Kagey-Sobotka A. *et al.* – The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1601-1603.
44. Van der Linden P.W.G., Hock C.E., Struyvenberg A. *et al.* – International diagnostic sting challenges: an important medical issue. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 563-564.

