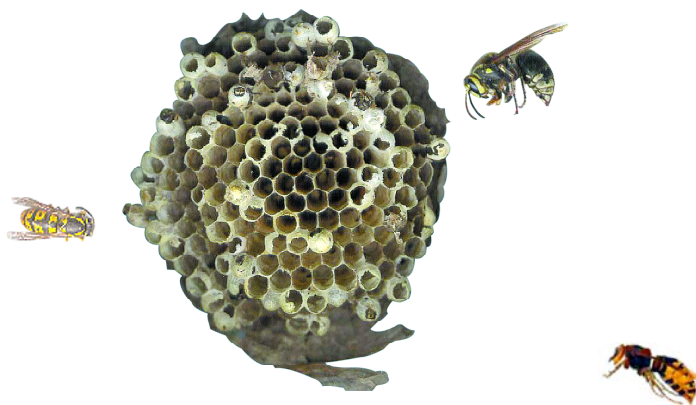




Désensibilisation aux venins d'hyménoptères

Indications et mode d'emploi



Même si l'incidence de la mortalité par piqûre d'hyménoptère est faible – bien que sous-estimée –, en connaître les facteurs de risque et les manifestations cliniques potentiellement dangereuses permet parfois de conseiller une désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

Données épidémiologiques

La prévalence de la sensibilisation dans la population générale, définie par des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs est estimée entre 9,3 et 28,7 %. Les IgEs aux venins d'abeille et de guêpe sont détectées chez 6 à 17 % et 12 à 21 % des sujets respectivement. Ces différences s'expliquent par des degrés d'exposition différents suivant les études. De plus, les piqûres de guêpe sont plus fréquentes que les piqûres d'abeille, ce fait étant lié aux comportements différents de ces hyménoptères. Chez les apiculteurs, les IgEs au venin d'abeille sont présentes chez 36 à 79 % d'entre eux. Dans cette population de sujets fortement exposés aux piqûres d'abeille, si la sensibilisation est forte, l'allergie est peu fréquente. Cette

constatation tient au fait qu'un nombre important de piqûres d'abeille protège, jouant le rôle d'une désensibilisation, alors qu'un nombre de piqûres supérieur à celui de la population générale, mais inférieur au nombre de celles reçues par un apiculteur professionnel, augmente la sensibilisation, donc le risque d'allergie. Cette population à risque de développer une allergie au venin d'abeille correspond principalement aux parents proches de la famille de l'apiculteur, à certaines professions exposées, comme les agriculteurs, les jardiniers...

Dans la population générale d'enfants, la prévalence de la sensibilisation beaucoup moins connue, est rapportée à 3,7 %. Cette faible prévalence chez l'enfant par rapport à l'adulte peut s'expliquer par une exposition moindre aux piqûres d'hyménoptères des premiers. La sensibilisation diminue spontanément avec les années en l'absence de nouvelles piqûres et beaucoup plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte. Dans le mois qui suit une piqûre, 30 % des sujets ont des tests cutanés positifs. Parmi ceux-ci, 30 % se négativent après deux ans et 50 % après trois ans. Par la suite, la fréquence des tests cutanés positifs diminue en moyenne de 10 % par an. Dans ce groupe de patients sans histoire clinique mais avec des tests cutanés positifs, le risque de faire une réaction générale est estimé à 17 %¹.

La prévalence des réactions locorégionales varie considérablement d'une étude à l'autre. Ces différences s'expliquent par l'absence de consensus concernant sa définition. Celle-ci varie de l'œdème localisé de 10 cm à l'atteinte des articulations sus- et sous-jacentes. Dans les études faites de ces dix dernières années, la prévalence atteint 2,4 à 26,4 %. Chez les enfants, une seule étude note une prévalence à 19 %. Chez les apiculteurs, elle est de 31 à 38 %. La définition proposée actuellement pour une réaction locorégionale est un œdème au point de piqûre supérieur ou égal à 10 cm. Le risque d'évolution d'une réaction locorégionale vers une réaction systémique est de l'ordre de 5 %.

La prévalence des réactions systémiques varie de 0,3 à 7,5 %. Elle est beaucoup plus fréquente chez les apiculteurs, entre 14 et 43 %, et plus faible chez les enfants.

Sélection des patients relevant d'une désensibilisation spécifique

Cette sélection dépend de l'identification de facteurs de risque, qui font qu'une nouvelle piqûre peut entraîner une réaction générale plus ou moins sévère. Parmi les facteurs de risque, nous retiendrons :

La sévérité de la réaction initiale

Le risque de réaction générale lors d'une nouvelle piqûre après une réaction initiale locale étendue est de 5 à 15 % (moins fréquente chez l'enfant: entre 2 à 4 %); après une réaction générale légère de 25 % (moins importante chez l'enfant et en cas de piqûre de guêpe); après une réaction générale sévère de 50 % (plus important, en cas de piqûre d'abeille que de piqûre de guêpe). Il est important d'insister sur le fait que la présence d'IgEs en l'absence d'histoire clinique représente un risque supérieur de survenue d'une réaction générale (17 %) lors d'une nouvelle piqûre, comparé à celui d'un antécédent de réaction locorégionale.

L'âge

D'une manière générale, les réactions sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte, 40 % *versus* 70 %. L'évolution est plus favorable chez l'enfant en termes de perte de sensibilité, qu'il y ait ou non désensibilisation. De même, la mortalité est plus fréquente chez le sujet âgé, comparée à celles de l'enfant et de l'adulte jeune. Quarante pour cent des décès surviennent chez des sujets sans histoire clinique antérieure de réaction systémique.

L'insecte responsable

Le risque de récurrence d'une réaction générale, quelle que soit la gravité clinique, est beaucoup plus important avec l'abeille qu'avec la guêpe, 50 % *versus* 25 %.

L'intervalle entre deux piqûres

Les études les plus récentes ont tendance à indiquer que le risque de récurrence est lié à un intervalle court, de deux semaines à deux mois, entre deux piqûres. Il faut cependant retenir qu'un intervalle de plusieurs années (au moins dix ans) entre deux piqûres, chez un adulte toujours sensibilisé, représente un risque de récurrence de 20 % en cas de nouvelle piqûre, alors qu'il est quasiment nul chez l'enfant.

Le degré d'exposition

Comme pour la sensibilisation, si un sujet est plus exposé que la population générale mais moins qu'un professionnel tel l'apiculteur, il existe un risque élevé de faire une réaction générale pouvant aller jusqu'à 43 % selon les études. Ce risque est inversement proportionnel au nombre de piqûres.

Pour la sélection des patients relevant d'une

désensibilisation, il faut également tenir compte des facteurs pouvant aggraver la survenue d'une réaction générale. Ces facteurs sont: le patient âgé, le patient présentant une pathologie associée cardiovasculaire, le patient traité par bêtabloquant et le patient présentant une mastocytose et/ou un taux élevé de tryptase sérique.

Indication de la désensibilisation (Tabl. I)

La désensibilisation n'est, de principe, indiquée que chez l'adulte ou chez l'enfant qui a présenté une réaction générale sévère, soit des manifestations cardiorespiratoires, et dont le bilan cutané et/ou le dosage des IgEs est positif.

Les réactions légères, uniquement cutanéo-muqueuses, chez l'adulte comme chez l'enfant, ne relèvent pas, *a priori* d'une désensibilisation spécifique malgré un bilan cutané et/ou sanguin positif. Devant cette situation clinique, il faudra toujours évaluer l'existence ou non de facteurs de risque de récurrence, de risque de sévérité, ainsi que la qualité de vie du patient. S'il existe, chez le patient, un facteur de risque ou une importante altération de la qualité de vie, alors la désensibilisation sera proposée.

Toutes les autres situations ne relèvent pas de la mise en route d'une désensibilisation. Il s'agit des réactions locorégionales, des réactions retardées ou inhabituelles, des réactions générales avec un bilan biologique spécifique négatif.

Situations particulières pour la mise en route de la désensibilisation

La grossesse

Elle représente une contre-indication pour débuter une désensibilisation, mais, peut être poursuivie pendant une grossesse si elle est bien tolérée.

Le traitement par bêtabloquant

Au vu d'une étude récente, il ressort que l'arrêt des bêtabloquants représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation de sa maladie cardiaque que de présenter une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation. Il faut, dans tous les cas, demander au cardiologue le remplacement des bêtabloquants. Si leur arrêt est préjudiciable au patient, et s'il existe une nécessité impérative de le désensibiliser au venin d'hyménoptère, cette désensibilisation se fera sous bêtabloquant. La discussion sur le remplacement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion reste entière, et il n'y a pas de consensus sur ce sujet.

Mastocytose

Elle ne représente pas une contre-indication à la désensibilisation, bien au contraire, puisqu'elle est un facteur favorisant la survenue d'une réaction sévère. Malheureusement, la désensibilisation est parfois mal tolérée, avec apparitions répétées de réactions secondaires systémiques nécessitant son arrêt⁴.

Tabl. I – Indications de la désensibilisation

Type de réaction	Tests diagnostiques TC/IgEs	Désensibilisation
Réaction locale	positif négatif	NON NON
Réaction locorégionale	positif négatif	NON NON
Réaction générale sévère cardiorespiratoire	positif négatif	OUI NON <i>À discuter uniquement si : Exposition – F. de risque. Déterioration Q. vie</i>
légère	positif négatif	NON NON
Réaction inhabituelle	positif négatif	NON NON

L'existence d'une mastocytose associée à une allergie au venin d'hyménoptère fera poser l'indication d'une désensibilisation à vie.

Sélection du venin pour la désensibilisation

La priorité est toujours donnée à l'identification entomologique faite par le patient ou son entourage présent au moment de l'accident, confirmée par la positivité des tests cutanés et/ou le dosage des IgEs. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

– **Hyménoptère identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs au même venin :** désensibilisation à ce venin.

– **Hyménoptère identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins :** désensibilisation uniquement vis-à-vis du venin de l'insecte identifié. Dans le cas particulier d'une piqûre de guêpe, il est indiqué, dans les régions du sud de la France, de faire une double désensibilisation *Vespula* et *Poliste* quand le bilan biologique est positif.

– **Hyménoptère non identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à un seul venin :** désensibilisation à ce venin.

– **Hyménoptère non identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins :** désensibilisation vis-à-vis de l'ensemble des venins pour lesquels le patient a un bilan biologique positif.

– **Hyménoptère identifié en tant que frelon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à la *Vespula* :** pas de désensibilisation spécifique possible vis-à-vis du frelon, car il n'existe pas d'extrait de *Vespa crabro*. Indication d'une désensibilisation avec le venin de *Vespula* du fait d'importantes réactions croisées entre ces deux venins qui n'existent pas avec les autres frelons américains.

– **Hyménoptère identifié en tant que bourdon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à l'abeille :** désensibilisation possible au venin d'abeille. Il existe deux tableaux cliniques : soit allergie au bourdon après une sensibilisation par piqûre d'abeille, allergie probable impliquant des allergènes communs abeille et bourdon, désensibilisation efficace par le

venin d'abeille. Soit sensibilisation par piqûre de bourdon, exposition professionnelle, par exemple, et de ce fait allergie probable vis-à-vis des allergènes propres du bourdon expliquant, dans ce dernier cas, des échecs à la désensibilisation par le venin d'abeille⁵.

En cas d'allergie aux venins de frelon et de bourdon, malgré une désensibilisation respectivement par les venins de *Vespula* et d'abeille, la protection n'étant pas certaine, la prescription d'adrénaline est conseillée.

Protocole de désensibilisation (Tabl. II)

Actuellement, la faveur va aux protocoles accélérés sur quelques heures. Le protocole en 3 heures 30 est maintenant largement admis aux niveaux national et européen⁶. Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 100 µg en six injections, puis au jour 15, la même dose en deux injections de 50 µg et au jour 45, une seule injection de 100 µg. Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés toutes les six semaines jusqu'à la cinquième année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de cinq ans, les rappels sont effectués toutes les huit semaines. L'espacement des rappels à trois mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation. Dans certains cas (profession exposée, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation), les rappels doivent être de 200 µg⁷.

L'allergie au venin d'abeille, la phase d'augmentation des doses de venins, la sévérité de la réaction initiale sont des facteurs de risque de mauvaise tolérance de la désensibilisation⁸. La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la survenue des réactions secondaires légères cutanéomuqueuses et augmenterait l'efficacité de la désensibilisation⁹. Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique *per os* 24 à 48 heures avant la désensibilisation et de le poursuivre pendant deux à trois jours.

Durée de la désensibilisation

Elle doit être au minimum de cinq ans et peut alors être arrêtée dans la majorité des cas.

Tabl. II – Protocole ultra-rush en 3 heures 30

	Temps	Venin injecté (µg)
Jour 1	0	0,1
	30 min	1
	1 heure	10
	1 heure 30	20
	2 heures 30	30
	3 heures 30	40
Jour 15	0	50
	30 min	50
Jour 45	une injection de 100 µg	
Mensuel	une injection de 100 µg	

Mais, chez certains patients, la désensibilisation pourra se poursuivre au-delà, voire à vie. Les facteurs devant être discutés au moment de l'arrêt – car ils sont reconnus comme facteurs de risque de récurrence – sont :

1. l'adulte (pathologies cardiovasculaires associées);
2. l'allergie au venin d'abeille (profession exposée);
3. la réaction initiale sévère (grades 3 et 4);
4. la mauvaise tolérance de la désensibilisation ou l'apparition d'une réaction générale à une piqûre sous désensibilisation (patient avec des rappels à 200 µg);
5. la mastocytose, un taux élevé de tryptase sérique;
6. la persistance d'une forte sensibilité cutanée et/ou sérique (identique au bilan initial). Les facteurs qui n'influencent pas l'arrêt de la désensibilisation sont le sexe, le terrain atopique, la persistance d'une sensibilisation, dans la mesure où elle a diminué par rapport au bilan initial. La diminution de la positivité des tests cutanés et des IgEs est un élément en faveur de l'arrêt de la désensibilisation¹⁰⁻¹¹.

L'effet protecteur de la désensibilisation après son arrêt est plus important et prolongé chez les enfants que chez les adultes, avec respectivement 3 % *versus* 13,5 % de récurrence, après un recul de dix-huit ans suivant l'arrêt de la désensibilisation chez les enfants et de sept ans après un arrêt chez les adultes¹².



En conclusion, la majorité des patients allergiques aux venins d'hyménoptères demeurent protégés plusieurs années après l'arrêt de la désensibilisation. Toutefois, en

raison d'un risque de récurrence faible mais présent, la prescription d'adrénaline doit être discutée pour chaque patient au moment de l'arrêt. ■

*Joëlle Birnbaum**

* UPRES 3287 – Faculté de médecine – 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille.

* Service de pneumoallergologie, hôpital Sainte-Marguerite, 270 boulevard Sainte-Marguerite, Marseille 13274.

Bibliographie

1. Golden BK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-47.
2. Oude-Elberink JNG, De Monchy JGR, VanderHeide S, Guyatt GH and Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jacket allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 174-82.
3. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-10.
4. Oude-Elberink JNG, De Monchy JGR, Kors J, VanDoormal J and Dubois A. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting despite venom immunotherapy in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
5. Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001; 1: 361-5.
6. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 226-30.
7. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027-32.
8. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 58-64.
9. Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 81-6.
10. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385-90.
11. Lerch E, Müller UR. Long term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12.
12. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children with or without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668-74.