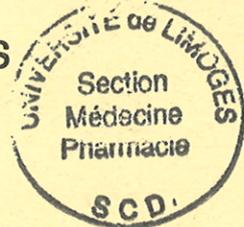


UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 2002

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081218 4

THESE N° 104/1

DESENSIBILISATION AUX HYMENOPTERES.
Suivi et devenir de 108 patients
après l'immunothérapie.

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 mars 2002

par

Delphine CLAUSTRE
épouse **TALAYRACH**
née le 26 juillet 1974 à Tulle (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur MELLONI	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BUCHON	JUGE
Monsieur le Professeur DUMONT	JUGE
Monsieur le Professeur PREUX	JUGE
Monsieur le Docteur TOURAINE	DIRECTEUR



ANNEE 2002

DESENSIBILISATION AUX HYMENOPTERES.

Suivi et devenir de 108 patients après l'immunothérapie.

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 8 mars 2002

par

Delphine CLAUSTRE

épouse TALAYRACH

née le 26 juillet 1974 à Tulle (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur MELLONI	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BUCHON	JUGE
Monsieur le Professeur DUMONT	JUGE
Monsieur le Professeur PREUX	JUGE
Monsieur le Docteur TOURAINÉ	DIRECTEUR

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE , EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel
DUMONT Daniel (C.S)
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)

GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN M.Odile
LABROUSSE François (C.S)

LASKAR Marc (C.S)

LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian

MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PARAF François
PERDRISOT Rémy

PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)

PARASITOLOGIE
 PEDIATRIE
 BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
 ANATOMIE
 REEDUCATION FONCTIONNELLE
 UROLOGIE
 NEUROLOGIE
 MEDECINE DU TRAVAIL
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
 CHIRURGICALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 PEDOPSYCHIATRIE
 REANIMATION MEDICALE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE
 PATHOLOGIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET
 CARDIO-VASCULAIRE
 PSYCHIATRIE ADULTES
 NEPHROLOGIE
 PEDIATRIE
 ANATOMIE , CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
 ET TRAUMATOLOGIQUE
 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
 CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE
 L'IMAGE
 GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE

PREUX Pierre-Marie

RIGAUD Michel (C.S)

ROUSSEAU Jacques

SALLE Jean-Yves

SAUTEREAU Denis

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)

TREVES Richard (C.S)

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)

VALLAT Jean-Michel (C.S)

VALLEIX Denis

VANDROUX Jean-Claude (C.S)

VERGNENEGRE Alain

VIDAL Elisabeth (C.S)

VIGNON Philippe

VIROT Patrice (C.S)

WEINBRECK Pierre (C.S)

INFORMATION MEDICALE ET

EVALUATION

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDCALE

MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

RHUMATOLOGIE

CANCEROLOGIE

NEUROLOGIE

ANATOMIE

BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE

L'IMAGE

EPIDEMIOLOGIE , ECONOMIE DE LA

SANTE ET PREVENTION

MEDECINE INTERNE

REANIMATION MEDICALE

CARDIOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

* C.S = Chef de Service

Je dédie cette thèse

A mes parents,

qui m'ont donné le goût du travail, m'ont toujours encouragée et soutenue tout au long de mes études de médecine.

A mon époux,

Bruno, pour sa patience, son soutien et sa présence à mes côtés lors de ce travail.

A mes beaux-parents,

pour leur constante gentillesse.

A mes grands-mères.

A la mémoire de mon grand-père.

A mes amis.

Je remercie le Docteur Touraine qui a accepté de me confier ce travail et m'a aidé dans sa réalisation.

Je remercie

Monsieur le Professeur MELLONI, Professeur des Universités de Pneumologie, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Monsieur le Professeur BUCHON, Professeur de Médecine Générale, Professeur associé à mi-temps,

Monsieur le Professeur DUMONT, Professeur des Universités de Médecine du Travail, Médecin des hôpitaux, Chef de Service,

Monsieur le Professeur PREUX, Professeur des Universités de Santé Publique, Praticien Hospitalier,

qui m'ont fait l'honneur d'être mes juges.

Je remercie également

Madame le Docteur GALINAT,

Monsieur le Docteur PAPEL,

Monsieur le Docteur BOUHET, qui m'ont beaucoup apporté pour la pratique de la médecine générale ,

Madame le Docteur BRIANCHON DELAVEAU pour sa collaboration à ce travail.

Ainsi que le Laboratoire Stallergènes pour sa participation technique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I - L'HISTOIRE DE L'ALLERGIE

1. Anecdotes
2. L'histoire scientifique de l'allergie
3. Les grandes étapes des découvertes scientifiques

II - LES HYMENOPTERES

1. Entomologie des insectes piqueurs
2. L'ordre des hyménoptères
3. La famille des Apidae
4. La famille des Vespidae
5. Les venins d'hyménoptères

III – LES ACCIDENTS DUS AUX PIQUES D'HYMENOPTERES

1. Physiopathologie des accidents
2. Epidémiologie
3. Histoire naturelle de l'allergie au venin
4. Les manifestations cliniques
5. Diagnostic
6. Traitement

IV – LA DESENSIBILISATION

1. Introduction
2. Les indications

3. Le choix des venins
4. Les protocoles d'immunothérapie spécifique
5. Les doses d'entretien
6. Les effets secondaires
7. Conduite à tenir et prévention face aux effets secondaires de la désensibilisation
8. Efficacité de la désensibilisation
9. Durée de la désensibilisation
10. Critères d'arrêt
11. Devenir après l'arrêt de la désensibilisation

V – ETUDE DE 108 PATIENTS ALLERGIQUES AUX VENINS D'HYMENOPTERES : AU COURS ET APRES L'IMMUNOTHERAPIE

1. Matériels et méthodes
2. Diagnostic de l'allergie
3. La désensibilisation
4. Suivi après l'arrêt de la désensibilisation
5. Résultats de la désensibilisation
6. Bilan de l'étude
7. Discussion

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les venins d'hyménoptères peuvent provoquer des réactions allergiques parfois très sévères, des soins urgents permettent d'éviter le plus souvent une évolution fatale. Chaque année en France, l'INSERM recense de 20 à 30 cas de décès par piqûre d'hyménoptère.

La meilleure prise en charge pour éviter de nouvelles réactions systémiques sévères lors des repiqûres reste l'immunothérapie spécifique dont l'indication répond à des critères bien définis et l'efficacité frôle les 90 % environ.

Avec ce travail, nous allons évoquer, dans un premier temps, les principales caractéristiques des hyménoptères, définir les accidents allergiques consécutifs à leur(s) piqûre(s) et les points essentiels de la désensibilisation.

Puis nous nous intéresserons au devenir de 108 patients ayant arrêté leur désensibilisation aux hyménoptères, à partir de l'étude de leur dossier et d'un questionnaire qui leur a été adressé ; et nous évaluerons l'efficacité, l'intérêt de cette désensibilisation et l'évolution à long terme des patients désensibilisés.

Nous essaierons encore de déterminer si la durée de la désensibilisation qui est classiquement de 5 ans peut influencer l'efficacité à long terme.

Il nous est apparu intéressant de vérifier si, dans la littérature et dans notre étude, l'effet à long terme de la désensibilisation au venin d'hyménoptère était aussi net que pour la désensibilisation aux pneumallergènes. En effet, 4 dernières études [15, 19, 21, 36] sont en faveur de l'effet bénéfique au long cours de la désensibilisation aux pneumallergènes

HISTOIRE DE L'ALLERGIE

I - L'HISTOIRE DE L'ALLERGIE [23, 30, 41]

Le mot « allergie » , utilisé abusivement dans le langage courant vient étymologiquement du grec : *allos* (autre) et *ergon* (action), c'est à dire une autre façon de répondre. L'allergie est donc une réaction inhabituelle de l'organisme à un *stimulus* généralement inoffensif.

1 - Anecdotes

Le premier choc anaphylactique décrit dans la littérature est l'accident mortel dont a été victime le pharaon Ménes. C'est au quatrième millénaire avant notre ère que le pharaon a été piqué par un frelon de manière fatale.

Toujours en Egypte, dans l'un des plus anciens ouvrages médicaux, le papyrus d'Ebers, on trouve une série de conseils destinés à soigner des maux qui rappellent l'eczéma, le rhume des foins et l'asthme provoqués chez certains sujets par les fleurs ou l'encens.

Vers 395 avant J.C., c'est l'œuvre d'Hippocrate qu'il faut mentionner, avec la description caractéristique de l'asthme et de l'eczéma , il a utilisé le terme d'*idiosyncrasie* qui signifie la manière d'être particulière à chaque individu et l'amène à avoir des réactions, des comportements qui lui sont propres.

Le poète latin Lucrèce écrivait « Quod aliis cibus est, aliis acre venenum » c'est à dire « nourriture pour la plupart, poison violent pour quelques uns » qui est en quelque sorte l'ancêtre de la notion d' allergie alimentaire.

D'autre part, le roi Mithridate, au premier siècle avant J.C. apparaît comme l'un des premiers thérapeutes des maladies allergiques. A une époque où la pratique de l'empoisonnement était courante, Mithridate qui avait très peu confiance en son entourage, s'était progressivement immunisé contre tous les poisons et venins connus, en les absorbant à des doses croissantes, inaugurant ainsi la méthode de l'accoutumance. De cette façon, la « mithridatisation », devenue un terme classique, est l'ancêtre d'une thérapeutique restée longtemps la base empirique des traitements anti-allergiques et désignée de nos jours sous le terme de désensibilisation ou d'immunothérapie. D'ailleurs, il semble que Mithridate ait été lui même victime du succès de sa méthode thérapeutique, puisque lorsqu'il a été vaincu par les romains, il essaya en vain de s'empoisonner pour éviter d'être fait prisonnier.

Dès le II^{ème} siècle après J.C., le médecin grec Arétée de Cappadoce consacra un chapitre de son ouvrage, à l'asthme (signifiant essoufflement en grec), ce qui correspond à la première description clinique de l'asthme.

Au XII^{ème} siècle, le célèbre Maïmonide, philosophe juif et médecin personnel du sultan Saladin II, a écrit un *Traité de l'asthme* sous forme de conseils qui gardent encore aujourd'hui toute leur valeur.

Toujours dans l'anecdote historique et littéraire, il faut citer le roi Richard III d'Angleterre qui présentait une urticaire à chaque ingestion de fraises, il utilisa ce symptôme pour se débarrasser d'un de ses sujets qui lui était hostile en l'accusant de lui avoir jeté un sort. L'épisode est rapporté dans la tragédie de Shakespeare, *Richard III*, révélant ainsi pour la première fois, l'intervention de l'allergie en politique et littérature.

Toujours au Royaume-Uni, signalons le cas de l'évêque John Hamilton de St Andrew. Celui-ci atteint d'asthme, avait fait venir à son chevet un médecin italien qui lui avait prescrit de l'exercice au grand air et surtout la suppression des édredons et oreillers en plumes. On était loin à l'époque de suspecter le rôle des acariens.

Au XVIII^{ème} siècle, le médecin italien, Bernardino Rammazzini, père de la médecine légale, a été le premier à décrire l'allergie professionnelle chez les fermiers, les meuniers, les boulangers et les sujets manipulant les boutons de roses.

C'est au cours de ce même siècle, que fut rapportée la première observation dans la littérature médicale, d'un choc anaphylactique dû aux piqûres de guêpes par le docteur Desbret, ancien officier des Armées du Roi de France. C'était en 1765 à Cusset dans l'Allier : « un villageois âgé d'une trentaine d'années travaillait dans son jardin, un après-midi d'avril, lorsqu'il fut piqué par une abeille. Il tomba sur le sol aussitôt et mourut en quelques minutes. Son visage enfla et sa mort fut suivie d'un important saignement de nez. Il avait été piqué par des abeilles à deux occasions préalables et à chaque fois il était tombé en syncope. Il craignait ces insectes énormément et assurément non sans raison. ». Cette observation est consignée dans un ouvrage intitulé *Observations sur les maladies épidémiques*.

Il faut attendre un siècle pour voir décrite, une affection courante, aujourd'hui désignée sous le nom de « rhume des foins », par le docteur Blakeley de Manchester (en 1873). Ce médecin qui souffrait de ce fameux catarrhe estival prouva que certaines herbes ainsi que les éléments qui la composent, étaient responsables de ses troubles, en les testant à différentes saisons. En outre, il eut l'idée de placer des plaques de verre, enduites de glycérine, sur un cerf-volant, prouvant ainsi que l'on pouvait à altitude élevée capter une quantité importante de grains microscopiques (pollens), dont la dissémination par le vent était la cause de ce catarrhe

que l'on observe même loin de la campagne. Il fut en quelque sorte le pionnier de l'aéropalynologie.

2 - L'histoire scientifique de l'allergie

A partir du début du XX^{ième}, nous quittons le domaine de l'anecdote historique ou littéraire pour aborder la véritable histoire scientifique de l'allergie.

L'anaphylaxie de Richet et Portier :

En 1901, Richet et son assistant Portier ont entrepris d'étudier le venin de méduse à l'origine de manifestations urticariennes et même de décès, chez un grand nombre de marins, en vue d'une éventuelle vaccination. A Paris, ne possédant pas de physalies, ils utilisèrent un venin très voisin, celui de l'anémone de mer qu'ils injectent au chien Neptune. L'expérience consista à injecter une dose faible de toxine (appelée hypnotoxine ou actinotoxine) à 2 reprises (le 14 et le 17 janvier 1902) parfaitement tolérée par le chien Neptune, puis une troisième le 10 février à l'origine de la mort de l'animal alors que les auteurs s'attendaient à un effet protecteur de ces injections répétées à dose non mortelles (au contraire l'animal est devenu hypersensible).

Richet fut à l'origine du terme *anaphylaxie* qui vient du grec *phylaxis* et signifie protection et montra par la suite que les protéines contenues dans les extraits de venin étaient responsables du phénomène. La brutalité de l'accident l'amena à parler de choc d'où le choix du terme *choc anaphylactique*.

En 1905, Quincke décrit une forme d'œdème héréditaire, connu sous le terme d'œdème angioneurotique héréditaire, lié dans sa forme typique, à un déficit en C1 estérase ; par extension, l'œdème de Quincke désigne aussi les œdèmes allergiques IgE dépendants.

C'est en 1906 que Von Pirquet et sa collaboratrice Bela Shick créeront le mot *allergie* (du grec « allos » et « ergon », c'est à dire « une autre façon » (de répondre) ; en effet, ils avaient remarqué que les sujets ayant été au contact du bacille tuberculeux réagissaient différemment de ceux qui ne l'avaient jamais été et présentaient une réaction cutanée inflammatoire à l'injection de la toxine du bacille tuberculeux, la tuberculine. C'est ce que l'on a appelé l'allergie tuberculinique, réaction biologique tardive se produisant 24 à 48 heures après l'injection, qui prouve que les cellules de l'organisme (lymphocytes) gardent la mémoire du

contact avec le bacille mais en même temps exercent une certaine protection contre lui ; ce sera d'ailleurs le fondement de la vaccination par le BCG.

3 - Les grandes étapes des découvertes scientifiques

Au cours des cinquantes dernières années, la discipline d'allergologie a connu un développement fulgurant et ce sur trois fronts :

- sur le plan de l'immunologie
- sur le plan des antigènes et de l'environnement
- sur le plan thérapeutique.

3.1 - Les grandes découvertes de l'immuno-allergologie

3.1.1 - L'hypersensibilité immédiate : les anticorps

La deuxième moitié du XX^{ième} siècle est marquée par les débuts de l'immuno-histochimie avec l'identification des anticorps et antigènes sur des coupes tissulaires (Coons en 1942). La structure des anticorps se précise tout comme la mise au point de l'immunoélectrophorèse qui permet soit l'identification des solutions antigéniques à l'aide d'un anticorps connu, soit la mise en évidence des anticorps par précipitation à l'aide d'un antigène connu (Grabar en 1955).

En 1970, Porter et Edelman ont étudié la structure chimique et moléculaire des immunoglobulines (à savoir deux chaînes peptidiques lourdes H (heavy) et deux chaînes légères L (light) reliées par des ponts disulfures) et leur fractionnement en plusieurs classes (IgA, IgG et IgM).

En 1967, Ishizaka fait une découverte fondamentale pour l'allergologie en identifiant l'IgE, responsable des réactions allergiques, en quantité infinitésimale chez le sujet normal ce qui rendait difficile sa détection. Cette IgE se fixe à la surface des cellules cibles, les mastocytes et les basophiles, et son union avec un allergènes va déclencher la libération de médiateurs chimiques tels que l'histamine.

Mais il faut attendre les années 1980 pour l'identification d'autres médiateurs libérés par les leucocytes : les leucotriènes (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) et certaines prostaglandines, toutes des substances pro-inflammatoires, chimiotactiques et bronchoconstrictives beaucoup

plus puissantes que l'histamine. A la même époque, Benveniste découvrait le facteur d'activation plaquettaire (PAF), puissant facteur d'agrégation des plaquettes, mais aussi médiateur chimique important de la réaction allergique.

3.1.2 - L'hypersensibilité retardée

En 1942, Chase et Landsteiner ont montré que l'hypersensibilité de type tuberculique, retardée, n'est pas transmise par le sérum, parce qu'elle ne dépend pas des anticorps circulants, mais qu'elle est transférée par les leucocytes du sujet sensibilisé, en particulier par les lymphocytes. On parle d'une hypersensibilité à médiation cellulaire par opposition à l'hypersensibilité humorale.

Cette sensibilité peut être provoquée par des substances chimiques de faible poids moléculaire qui deviennent antigéniques lorsqu'elles sont couplées à de grosses molécules : on les appelle les haptènes.

Par la suite, l'immunologie a fait de considérables progrès avec la découverte de deux grands types de lymphocytes qui ont leur origine dans la moelle osseuse, les lymphocytes B (dits burso-dépendants, producteurs d'anticorps chez le poulet par la bourse de Fabricius) et les lymphocytes T (thymo-dépendants, responsables de l'immunité cellulaire) ; et un grand nombre de sous-populations (CD3, CD4, CD8).

3.2 - Les grandes découvertes en matière d'allergènes

C'est à l'observation clinique que l'on doit essentiellement l'identification et l'inventaire des allergènes qui constituent notre environnement quotidien, dont les principaux sont :

- les pollens : découverts et piégés dans l'atmosphère par Blakeley, c'est Court en 1952, après perfectionnement des méthodes de collectes, qui établira une classification botanique des pollens les plus allergisants.

Le calendrier pollinique est étendu aujourd'hui à toute l'Europe et aux Etat-Unis, il varie en fonction des saisons, des climats et de la géographie.

- la poussière de maison : dès 1921, Kern avait décelé, chez les patients asthmatiques, la fréquence de réactions cutanées positives aux extraits de poussière. En 1964, Spiexsma montre que les acariens de la poussière sont la source majeure de l'allergénicité, on les appelle les *dermatophagoïdes* parmi lesquels se trouvent les variétés *ptéronyssinus*, *farinae* et *culinae*.

- les animaux domestiques (cheval, chat, chien, cobaye, lapin, rat) : qui par leurs poils, leur urine, leur salive, leur fèces contiennent des fractions allergisantes responsables de manifestations cutanées ou respiratoires.

- les moisissures : atmosphériques telles que le *cladospirum* ou *alternaria* et domestiques comme l'*aspergillus* ou *penicillium* sont responsables de nombreuses allergies.

- les poussières végétales, le ricin, le soja qui complètent ce grand groupe dit des pneumallergènes ou allergènes qui pénètrent par voie aérienne dans l'appareil respiratoire.

- les trophallergènes ou allergènes alimentaires : depuis l'ovalbumine, utilisée largement en expérimentation, jusqu'au lait de vache responsable de nombreux eczémas du nourrisson, en passant par le poisson, les crustacés, les noix, les arachides, on sait que certains aliments peuvent occasionnellement provoquer une rupture de la tolérance immunologique du sujet normal et entraîner des réactions allergiques cutanées, respiratoires ou généralisées (choc anaphylactique).

- les hyménoptères : dont les piqûres peuvent être à l'origine de réactions systémiques qui peuvent survenir chez des sujets sains, non atopiques et responsables chaque année de chocs sévères voire mortels. Dans un premier temps, la prévention par immunothérapie à base d'extraits de corps totaux d'abeilles et de guêpes, ne révélait pas de différence significative contre placebo. En revanche, l'utilisation de venin purifié sous forme d'injections répétées à petites doses ou sous forme de traitement accéléré (rush) suivant la méthode d'accoutumance dite de Besredka entraîne une protection remarquable.

- les allergènes chimiques : souvent de nature professionnelle ou qui peuvent faire partie de notre environnement quotidien, avec l'utilisation de substances synthétiques, plastiques..... Dès 1960, les dermatologues ont décrit des eczémas de contact dûs à une sensibilisation à certains métaux (nickel, chrome) et dérivés du caoutchouc.

3.3 - Les grandes découvertes thérapeutiques en allergologie

En matière d'allergie, plus encore que le traitement, c'est l'éviction qui est le mode de prévention le plus rationnel, lorsque le ou les allergènes sont connus.

- L'immunothérapie

Elle consiste à des injections répétées d'allergènes à doses faibles puis progressivement croissantes.

- Les anti-histaminiques

Dès 1937, Bovet a démontré l'activité antagoniste de l'histamine, son efficacité et son rôle dans certaines manifestations allergiques d'hypersensibilité telles que l'urticaire ou la rhinite.

Leur mode d'action consiste en l'occupation du récepteur de l'histamine (H1), situé à la surface des cellules, rendant le médiateur chimique inefficace. Ils sont aussi anti-cholinergiques et sédatifs (effets secondaires comme la sécheresse des muqueuses et la somnolence) ce qui limitait leur emploi. Dans les années 1980, apparaissent les anti-histaminiques de troisième génération, de meilleure tolérance, ils ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique.

- Les corticostéroïdes

Ce sont surtout les travaux de Hench et Kendall qui vont révolutionner le traitement des manifestations allergiques dont l'asthme et le choc anaphylactique, mais aussi dans de nombreuses maladies inflammatoires. Hench, spécialiste en rhumatologie, avait constaté que la grossesse et l'ictère atténuaient les douleurs de sujets atteints de polyarthrite ; il demanda à Kendall, biochimiste, d'isoler le produit métabolique responsable. Ce dernier mit en évidence l'hydrocortisone sécrétée par le cortex surrénal qui aboutira plus tard à la mise au point de nombreux dérivés.

- Les autres médicaments (de l'asthme)

- Les cromones : en 1958, Altounyan isole une substance, le cromoglycate disodique, à partir d'une plante sauvage, l'ammi visnaga, dont on connaît les propriétés spasmolytiques. Cette substance administrée à l'asthmatique prévient le spasme bronchique en bloquant vraisemblablement la dégranulation mastocytaire.

- Les bronchodilatateurs
- La théophylline
- Les anti-cholinergiques (ipratropium, oxytropium)
- Les anti-leucotriènes.

LES HYMENOPTERES

II – LES HYMENOPTERES

L'ordre des hyménoptères compte plus de 100 000 espèces différentes parmi lesquelles les plus connues sont les abeilles et les guêpes.

C'est une famille d'insectes équipés de deux paires d'ailes solidaires pendant le vol.

1 – Entomologie des insectes piqueurs [42, 65]

Nous parlerons ici des hyménoptères *aculeates* (ou porte-aiguillon) qui regroupent les *apidae* (abeilles), les *vespidae* (guêpes) et les *formicidae* (fourmis).

Les hyménoptères se rangeant parmi les espèces sociales, constituent des populations considérables, un seul nid pouvant regrouper plusieurs milliers d'individus.

Ainsi ces espèces sont capables de survivre dans des sociétés isolées dans lesquelles les individus adultes ont des activités bien déterminées et sont répartis en 2 castes :

- les castes sexuées dans lesquelles les mâles vont disparaître après fécondation des femelles,
- les castes stériles avec les ouvrières dont la durée de vie est variable et les fonctions précises.

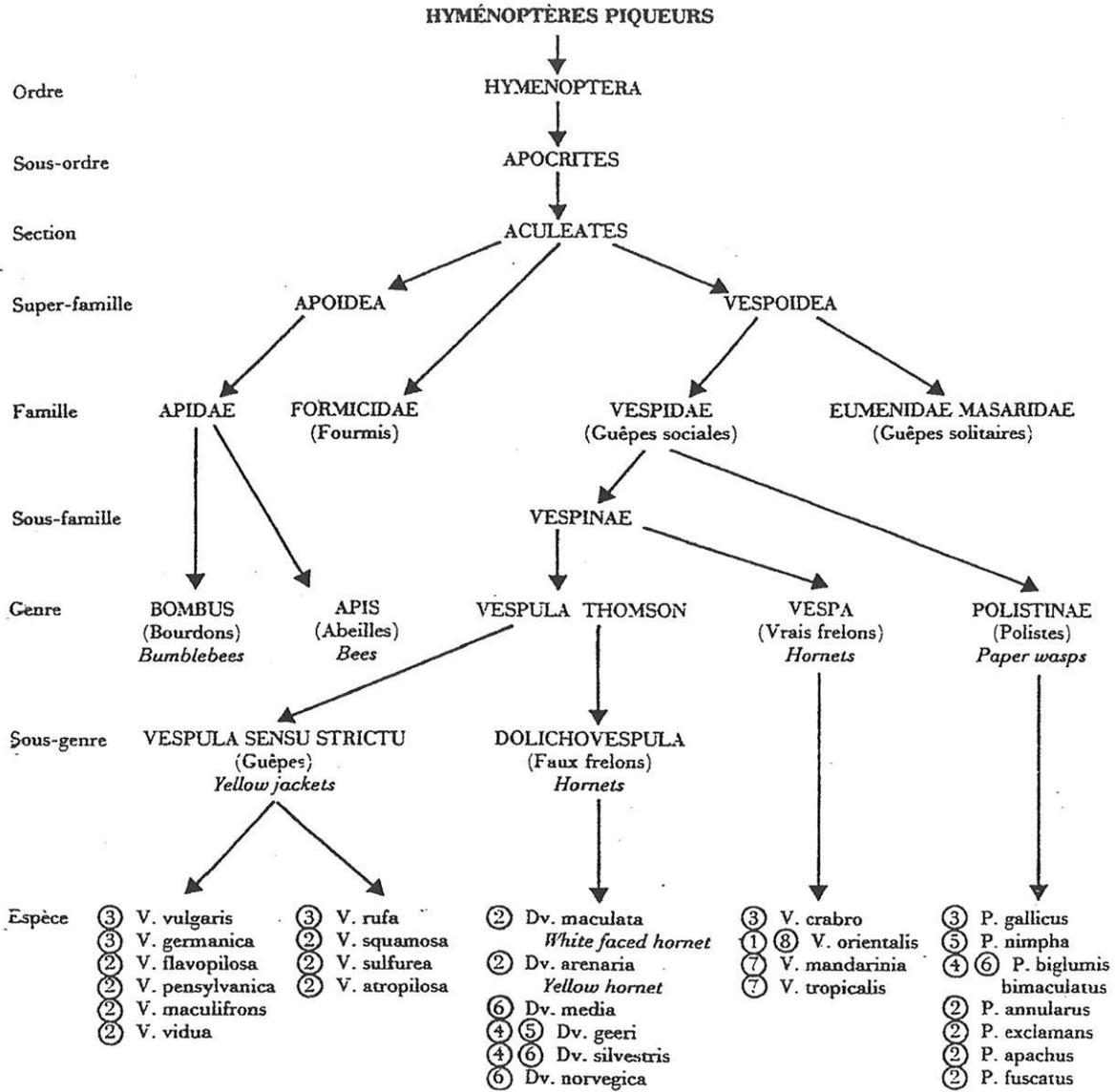
Ces sociétés d'insectes sont :

- o soit annuelles pour les guêpes et les bourdons dont la femelle fécondée à l'automne fonde un nid au printemps suivant et crée une nouvelle colonie, dont seules les nouvelles femelles survivent.

- o soit pérennes pour les fourmis et les abeilles qui fondent une colonie dont le nid sera nettoyé et agrandi pendant plusieurs années par les ouvrières, gardé par les soldats pendant que les pourvoyeuses alimenteront la population.

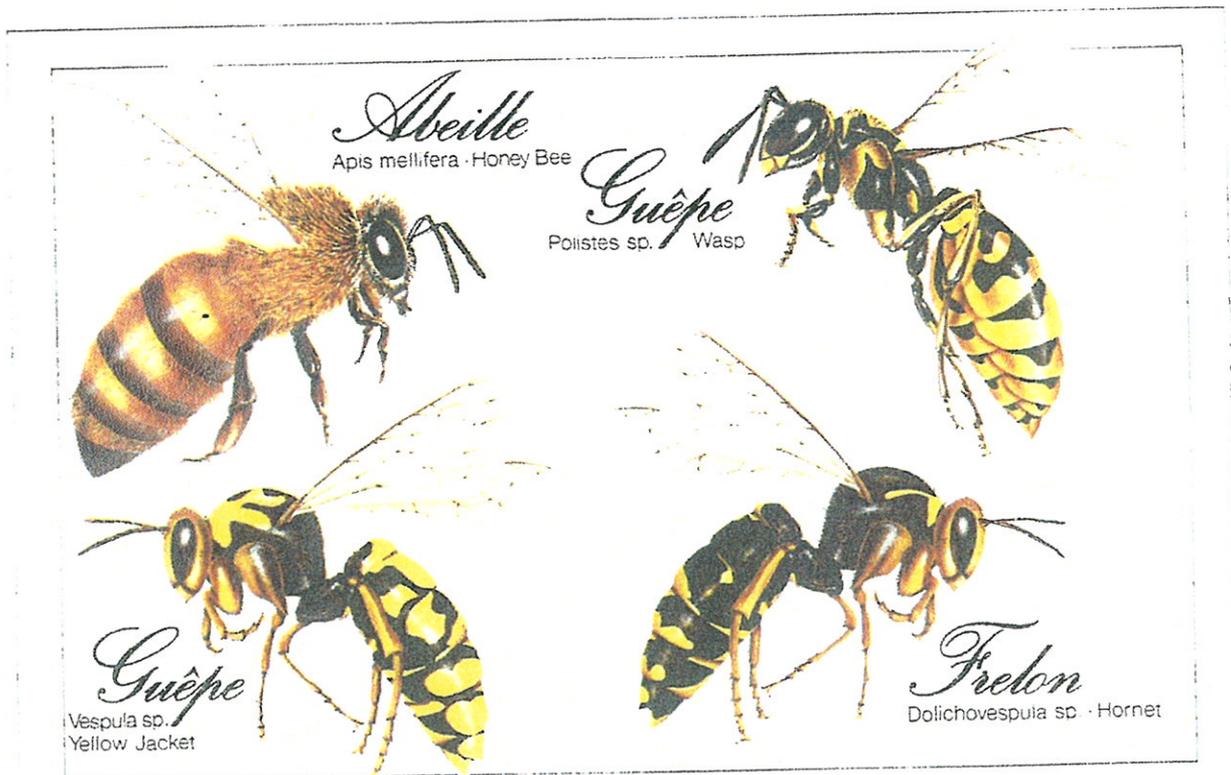
2 – L'ordre des hyménoptères

Fig II-1 : Taxonomie des hyménoptères [42]



① Afrique orientale. ② Etats-Unis. ③ Europe. ④ Europe centrale. ⑤ Europe du Sud. ⑥ Europe septentrionale.
 ⑦ Extrême-Orient. ⑧ Moyen-Orient

Identification des Hyménoptères



[D'après le laboratoire DHS]

3 – La famille des apidae

3.1 – Les abeilles [22, 42, 47, 61, 65]

3.1.1 – Description générale

Les insectes ont en commun un régime alimentaire à base de nectar et de pollen.

En France, on trouve l'abeille noire commune, *apis mellifera* ou abeille domestique, dont la taille varie de 10 à 20 mm. Elle est élevée en ruche par les apiculteurs ou vit à l'état sauvage en nidifiant dans les cavités naturelles. Leurs ruches alvéolées en cire renferment le miel, le pollen, la cire et les larves.

Elle ne pique que pour se défendre ou si elle se sent menacée. Il existe cependant des races agressives, notamment les abeilles tueuses ou abeilles africaines qui ont été importées d'Afrique et se sont répandues en Amérique du Sud, Amérique Centrale et le sud des Etats-Unis. Elles représentent un véritable fléau.

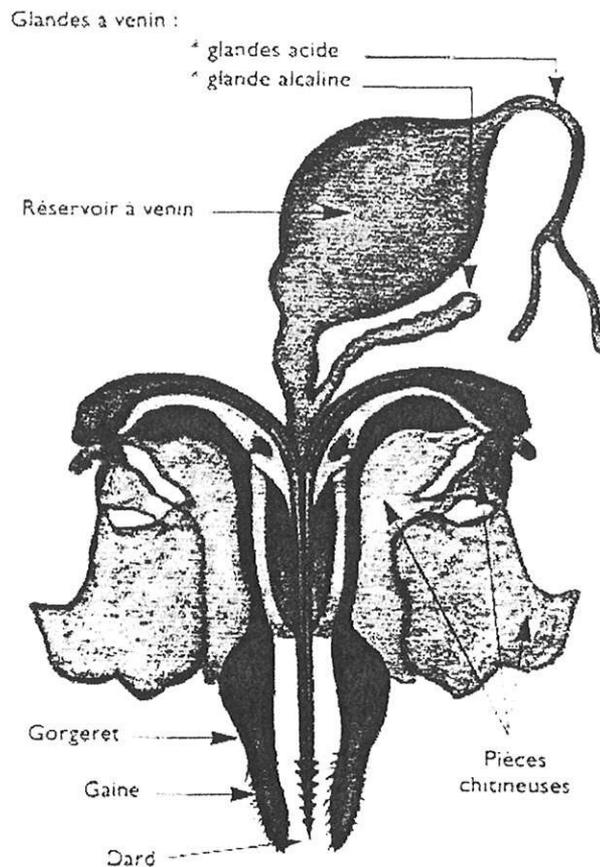
Sur le plan morphologique, elle est reconnaissable à son corps velu à bandes brunes et noires, de plus, elle possède un aiguillon présent seulement chez l'abeille ouvrière stérile et la reine mais absent chez le mâle. Après la piqûre, l'abeille ne peut retirer l'aiguillon qui est dentelé, elle s'arrache alors une partie de l'abdomen et meurt. L'aiguillon, relié à la poche à venin, reste au niveau des téguments et ainsi l'appareil injecteur continue à injecter le venin.

3.1.2 – L'appareil vulnérant

L'aiguillon est en fait une modification de l'ovipositeur, appareil servant à déposer les œufs chez les insectes parasites. Il comporte :

- deux soies barbelées très pointues qui constituent le dard et coulissent à l'intérieur d'une pièce de chitine renflée, le gorgeret.
- deux gaines qui protègent l'aiguillon.
- des glandes à venin : la glande acide alimente le réservoir à venin, partie renflée du gorgeret, et la glande alcaline facilite la lubrification de l'aiguillon.
- des pièces chitineuses et des muscles qui permettent la sortie de l'aiguillon, normalement caché dans l'abdomen, et l'injection du venin.

Fig II-2 : Schéma de l'appareil vulnérant [47]



Lorsque l'ouvrière pique, le dard s'enfonce par un mouvement alterné des deux soies barbelées et le venin du réservoir est injecté dans la plaie. Vers l'âge de 15 jours, l'ouvrière occupe la fonction de gardienne, le développement de sa glande à venin est alors maximum : la quantité de venin présente dans le réservoir est la plus importante (0,3 mg) et la piqûre est alors plus douloureuse. La quantité de venin injecté par l'abeille varie de 50 à 100 µg. L'aiguillon mesure 2,5 mm.

Lors de la récolte du venin d'abeille, avec les méthodes de stimulation électrique, des protections sont prises pour éviter des contaminations par l'aiguillon ou les matières fécales ; 99 % des abeilles survivent à cette opération de collecte du venin.

3.1.3 – La société des abeilles domestiques

Elle regroupe 3 castes :

- o une seule reine pond 2 000 œufs par jour, elle est la mère de tous les individus de la ruche et assure par sa présence la cohésion de la colonie. Sa durée de vie est de 3 à 5 ans.

- o quelques centaines de mâles ou faux bourdons dépourvus d'aiguillon dont le seul rôle connu est la fécondation des reines vierges. Ils sont absents pendant une partie de l'année.

o les ouvrières stériles (30 000 à 50 000) ont un rôle bien défini : elles nettoient la ruche, nourrissent les larves les premiers jours et récoltent le pollen et le nectar (qui sera transformé en miel dans la ruche) , construisent les alvéoles en cire, ventilent avec leurs ailes la ruche qu'elles défendent contre tout agresseur en utilisant leur aiguillon barbelé, qui s'il pénètre dans la peau d'un vertébré, entraîne la mort de l'insecte. Leur durée de vie est de 4 à 6 semaines en été environ et plusieurs mois en hiver. Les ouvrières sont des femelles dont l'appareil reproducteur est très atrophié, mais qui possèdent des organes spécialisés adaptés à la récolte du pollen et du nectar et à la construction du nid.

Les abeilles communiquent entre elles en utilisant 3 types de signaux : chimiques (phéromones = composés émis par un individu à destination d'autres individus de la même espèce qui affectent leur comportement ou leur physiologie), acoustiques et les danses. Les phéromones de la reine jouent un rôle majeur dans l'organisation sociale de la colonie. Pour les ouvrières, la phéromone d'alarme produite par l'appareil venimeux (et dont le composé majoritaire est l'acétate d'isoamyle) est émise quand une ouvrière attaque un ennemi. Elle attire d'autres ouvrières et déclenche généralement leurs piqûres et l'injection de venin.

3.1.4 – Les produits de la ruche

Avant de rappeler les différents produits de la ruche, il est nécessaire de pointer aussi l'importance des hyménoptères pour l'Homme notamment en tant que pollinisateurs (pour les abeilles et les bourdons). Lorsqu'il butine, l'insecte dépose le pollen fixé sur ses soies, sur les stigmates des fleurs. Pour ces insectes la motivation principale n'est pas de polliniser les fleurs, mais de collecter nectar et pollen qui constituent leur principale nourriture.

o le miel : il provient du nectar des fleurs que les abeilles rapportent dans leur ruche. Par une série de processus biochimiques complexes, elles transforment le nectar en miel dans leur organisme : ainsi, les solutions sucrées collectées par la butineuse sont modifiées par la partie antérieure de son tube digestif par les sécrétions salivaires, qui ont une action enzymatique (l'action des enzymes induit l'hydrolyse des sucres comme le saccharose et la transformation en glucose et fructose) ; puis elles sont régurgitées, reprises par une autre abeille jusqu'à ce que l'eau soit évaporée. Le miel est finalement déposé dans des cellules ouvertes où l'eau encore excédentaire est évaporée par ventilation et élévation de la température. Quant la teneur en eau est inférieure à 18%, l'abeille obstrue la cellule avec un opercule de cire.

C'est l'aliment qui couvre les besoins énergétiques de l'abeille (il sert de provision pour la ruche) ; il possède également un rôle privilégié dans l'alimentation humaine. Il apporte 3200 calories par kilos .Outre ses utilisations culinaires, notamment dans la confection des pâtisseries, des nougats, des bonbons..., il faut citer à titre anecdotique qu'il est aussi à l'origine de boisson, l'hydromel (résultat de la fermentation du miel) qui était connu dans de nombreuses civilisations et notamment dans la mythologie scandinave comme la « boisson des dieux » ; et l'expression « lune de miel » vient de ces peuples du nord de l'Europe qui désignaient ainsi la quantité de vin de miel nécessaire à un couple de jeunes mariés pendant un mois. D'autre part le miel entre dans la composition de nombreux produits cosmétiques comme les savons ; dans l'industrie il peut intervenir dans la fabrication de la colle pour timbres poste et des cigarettes, enfin des bandes de papier enduites d'un miel visqueux et de formol constituant des attrapes mouches efficaces.

Les vertus médicinales du miel sont connues depuis des millénaires pour soigner des maux les plus divers : notamment ses propriétés antibactériennes et cicatrisantes.

Pour finir, on peut séparer les miels en deux catégories : monofloraux (qui proviennent de façon prédominante d'une seule espèce florale, par exemple le miel de colza, de tournesol, d'acacia, de lavande, de romarin... ayant une grande importance dans la production économique française) ; polyfloraux ou miel toutes fleurs, qui résultent de la récolte des abeilles sur plusieurs espèces florales sans prédominance.

o *la cire* : elle est produite par des glandes situées dans l'abdomen des abeilles ; sa composition est faite essentiellement de corps gras. Elle est utilisée dans la ruche comme matériau de construction ; c'est le dernier rayon qui contient le pourcentage de cire le plus important jusqu'à 98% . La cire est récoltée en faisant fondre les rayons. Pour l'apiculteur elle sert à produire des feuilles de cire gaufrée qu'il utilise pour ses ruches ; en médecine elle améliore la consistance des suppositoires et des pommades ; en cosmétologie elle entre dans la composition des rouges à lèvres et des mascaras ; elle est aussi utilisée dans la conservation des bois , dans la fabrication des bougies... . Elle est insoluble dans l'eau, mais plus ou moins soluble dans des solvants organiques comme le benzène ou l'essence de térébenthine.

o *la propolis* : c'est une résine végétale sécrétée par les bourgeons et l'écorce de certains arbres comme les peupliers, les épicéas, les maronniers d'Inde ; elle est récoltée par les abeilles à l'aide de leurs mandibules, mélangée à de la salive et transportée dans les poils de leurs pattes. Elle sert à colmater des ouvertures du nid, à enduire les parois de la ruche ou à

procéder à l'embaumement des cadavres, d'insectes ou de rongeurs, qui se sont introduits dans la ruche, ce qui évite leur décomposition. La propolis brute récoltée dans la ruche renferme environ 30% de cire et divers autres constituants : baumes, résines, huiles essentielles... Elle est obtenue par grattage du bois des ruches et dissolution dans de l'alcool éthylique à froid pour éliminer la cire. Elle intéresse la médecine pour ses propriétés bactéricides, elle a été utilisée par les vétérinaires pour traiter des plaies infectieuses et des maladies telles que la fièvre aphteuse, elle aurait aussi une action fongicide, stimulerait les moyens de défense de l'organisme, aurait un pouvoir analgésique et anesthésiant

o la gelée royale : c'est une substance produite par les glandes nourricières des jeunes abeilles (glandes pharyngiennes situées dans la tête des ouvrières) qui se déverse dans le pharynx, s'accumule dans le jabot avant d'être déposée dans les cellules de la ruche. Elle est la nourriture exclusive de la reine, dont la longévité et les capacités reproductrices ont attirées l'attention des apiculteurs et des biologistes. Elle est composée à 70% d'eau, sa matière sèche est constituée de moitié de protéines et d'acides aminés, mais aussi de lipides aux propriétés antibactériennes, antifongiques, de substances minérales, d'oligoéléments et de vitamines du groupe B.

Elle est employée dans la fabrication de certains médicaments, de produits cosmétiques fortifiants et régénérants.

o le pollen : pour obtenir de grande quantité de pollen, on utilise des trappes à pollen : il s'agit de dispositifs placés sous le corps de la ruche, pourvus de grilles dont les mailles permettent le passage des butineuses mais arrachent les pelotes de pollen qu'elles portent sous les pattes. Le pollen de ces pelotes est différent de celui produit par les étamines de fleurs car les abeilles y ont ajouté un liant formé d'un mélange de nectar et de salive, c'est donc un produit à la fois animal et végétal. Il est devenu depuis peu un aliment consommé par l'Homme et apprécié pour ses vitamines et ses diverses substances énergétiques.

o le venin : dès l'Antiquité le venin d'abeille a été utilisé en médecine, au Moyen Age, il est un des composants des philtres utilisés en sorcellerie, au XIX^{ème} siècle, il est préconisé contre diverses affections, au début du XX^{ème} siècle, administré pour soigner les rhumatismes et l'arthrite, il donne lieu à une nouvelle science, l'apithérapie.

3.2 – Les bourdons

Le genre *bombus* mesure 2 cm de long, il est trapu, de couleur brune, avec un abdomen recouvert de soies jaunâtres. Peu agressif, il ne pique que lorsque l'on écrase son nid ou s'il heurte un individu, il ne laisse pas son dard. Son bruit en vol est caractéristique et son nid est le plus souvent souterrain. Son nid ne comporte pas de rayons, mais des cellules ovoïdes accolées les unes aux autres, qui servent pour l'élevage du couvain et le stockage du miel et du pollen après l'émergence du jeune adulte. Le matériau de construction est la cire (composée de cérides et de glucides). La population est variable selon l'espèce de 50 à 500 individus. Comme les abeilles ils se nourrissent aussi du pollen et du nectar des fleurs.

Leur importance sur le plan médical est modéré.

4 – La famille des vespidae [22, 42, 61]

Elle se reconnaît à son abdomen jaune rayé ou taché de noir, fusiforme à l'arrière et séparé du thorax par un rétrécissement. La tête porte 2 gros yeux composés, toujours fortement échancrés du côté interne, d'où le terme de réniiformes. Les ailes, au repos, sont pliées en long au-dessus de l'abdomen.

Tous les auteurs divisent ce groupe en 2 familles : - les *eumenidae* qui sont des guêpes solitaires pourvues d'un aiguillon mais qui n'attaquent pas l'homme ;

- les *vespidae* qui sont les guêpes sociales, dont seules les femelles (reine et ouvrières) ayant un aiguillon, peuvent piquer l'homme.

Leurs dards sont peu barbelés, ils peuvent donc retirer leurs aiguillons assez souples et lisses. Comme pour les bourdons, l'appareil venimeux est constitué d'une partie sclérifiée vulnérante, l'aiguillon, reliée à un complexe glandulaire interne qui secrète le venin.

Toutes les guêpes sociales construisent des nids en carton. Les nids peuvent être situés dans le sol, les murailles, les greniers et parfois les branches d'arbre. Le nid est construit à partir de fibres ligneuses broyées et mélangées avec de la salive (ce qui lui donne la consistance du papier). Les rayons du nid sont horizontaux ; les cellules hexagonales servent uniquement pour l'élevage du couvain. La population est variable selon l'espèce : de quelques centaines à quelques milliers d'individus.

L'alimentation est constituée de substances sucrées (nectar, miellat, exsudations de végétaux, fruits mûrs...) et de substances protidiées (insectes, chenilles, mouches, araignées...). Ces

proies sont malaxées et réduites en bouillies pour l'alimentation des larves nourries à la becquée .

Comme pour les abeilles, la société des Vespides se compose d'une femelle ou reine, des ouvrières stériles et des mâles. A la fin de la saison, des reines et des mâles apparaissent. A l'automne , toute la population périt, sauf les reines fécondées qui hivernent dans un abri (cavité du sol, sous la mousse). Les guêpiers sont toujours annuels, et ne servent jamais d'une année sur l'autre.

Cette famille est divisée en 2 tribus : les guêpes et les frelons

4.1 – Les guêpes

4.1.1 – Les polistes ou *wasps paper*

Elles sont peu agressives et ne piquent que si on les touche ou si l'on s'attaque à leur couvain. Elles se caractérisent par un abdomen effilé aussi bien à l'avant qu'à l'arrière, leur taille est légèrement plus petite que les vespula et leur corps ne dépasse pas 15 mm de longueur. Elles sont répandues surtout dans le sud de la France notamment en Camargue et en Corse mais aussi en Espagne et en Italie ; elles représentent un fléau dans le sud des Etats Unis et n'existent pas en Grande Bretagne. Leur nid est ouvert.

4.1.2 – Les vespula

L'espèce la plus commune est la vespula Germanica ou *yellow jacket*. Elle a un abdomen tronqué vers l'avant et effilé vers l'arrière. Elle mesure 10 à 20 mm. Elle est largement répandue. Son nid est fermé.

4.2 – Les frelons ou vespa

Les frelons dont la seule espèce rencontrée en France est la *vespa crabo*, se distinguent de la guêpe par leur taille (20 à 35 mm), leur donnant un aspect inquiétant. Leur nid est volontiers aérien, recouvert d'une enveloppe.

5 – Les venins d’hyménoptères

5.1 - Recueil des venins [47, 16]

Le venin d’abeille est récolté par stimulation électrique en évitant des contaminations par l’aiguillon et les matières fécales, 99 % des abeilles survivent à cette récolte. Ainsi le venin va être recueilli à l’aide d’un plateau recouvert d’un tissu nylon, posé sur une plaque de verre et placé à l’entrée de la ruche ; ce dispositif est doté d’un système électrique : ainsi les abeilles entrant dans la ruche se voient administrer un électrochoc qui va les exciter et les inciter à piquer dans le tissu sans y laisser leur dard ; après lavage à l’eau distillée, le venin recueilli sera séché .

Le venin des vespidae : les insectes (vespulas, polistes, frelons) vont être capturés vivants puis congelés, ce qui n’altérera pas leur venin. Le sac à venin est ensuite disséqué et il sera extrait 50 à 100 µg de venin par sac, le venin est alors traité.

5.2 – Composition des venins [8, 17, 22, 32, 42, 61]

Avant de décrire les différentes substances composant les venins d’hyménoptères, il est important de préciser qu’il existe des variations importantes du volume et de la qualité des produits contenus dans les sacs à venin, ou délivrés par une piqûre, en fonction de l’espèce, de l’âge et du groupe social de l’insecte. La quantité globale des sacs à venin est source de controverse parmi les auteurs et des écarts importants peuvent être constatés comme en témoigne le tableau ci-dessous :

Tableau II-1 [17]

**Quantités et volumes dans les sacs
à venins de plusieurs hyménoptères (d’après Mueller U.R.)**

Espèces	Volume de venin en µl		Protéine (poids sec) en µg	
	par sac	par piqûres	par sac	par piqûres
<i>Apis mellifera</i>	0,6-3	-	100	70 ± 30
	-	0,5-2	72±12	59
Polistes	-	-	140-170	-
	-	-	8,4-34	4,2-17
<i>Vespula</i>	-	0,5-2	3,4-6,2	1,7-3,1
<i>Dolichovespula</i>	-	0,5-2	10,5	5,0
<i>Vespa</i>	0,92-2	-	260-300	-

Les venins d'hyménoptères sont composés de diverses substances responsables de réactions locales et générales. Ce sont des mélanges complexes constitués par trois types de substances :

- o les amines biogènes à visée toxico-pharmacologique,
- o les polypeptides et protéines (non enzymatiques) incluant des allergènes et des produits toxiques,
- o les enzymes protéiques qui comprennent des allergènes, avec une activité enzymatique plus ou moins nocive.

Tableau II-2 : Principaux constituants des venins d'hyménoptères [17]

	<i>Abeilles</i>	<i>Guêpes (vespula)</i>	<i>Guêpes (polistes)</i>	<i>Frelons</i>
<i>Amines biogènes</i>				
Histamine	+++	+++	+++	+++
Sérotonine	-	++	++	++
Dopamine	+	+	+	+
Adrénaline	-	+	+	+
Noradrénaline	+	+	+	+
Acétylcholine	-	-	-	++
<i>Polypeptides et protéines</i>				
Mellitine *	+++	-	-	-
Apamine	++	-	-	-
Peptide M-C-D	++	-	-	-
Bradykinine	-	+	+	+
Antigène 5 *	-	+++	+++	+++
Antigène HMW	+	-	-	-
<i>Enzymes</i>				
Phospholipase A1 ou A2 *	+++	+++	+++	++
Hyaluronidase *	++	++	++	+
Phosphatase acide	+	+		++
Cholinestérase	-	+		-
Histidine décarboxylase	-	+		-
N-gly-pro-aryl-amidase	+	+		+
Protéases	+	+		+
Glucidases	+	+		+
Lipases	+	+		+

5.2.1 – Le venin d'abeille

o *Les amines biogènes* : la plus importante est l'**histamine** qui représente 0,1 à 1 % du poids sec du venin.

o *les polypeptides et les protéines* : on retrouve 4 principaux constituants qui sont :

- **la mellitine** : qui est le principal élément du venin d'abeille et constitue 50 % de son poids sec. C'est un polypeptide basique de 2840 Daltons. C'est la principale toxine du venin d'abeille, elle est responsable d'hémolyse, de modifications lysosomiales des leucocytes et de libération de sérotonine ou d'histamine à partir des plaquettes et des mastocytes.

D'autres part, elle entraîne une libération de potassium et de phosphate organique et inorganique par les muscles striés.

En fonction de la dose injectée, elle va provoquer soit une vasodilatation, soit à l'inverse une vasoconstriction des vaisseaux sanguins à proximité de la zone de piqûre et augmenter la perméabilité locale en altérant le système enzymatique de la membrane cellulaire.

Outre son pouvoir toxique, la mellitine est aussi un allergène majeur du venin d'abeille.

Son action pharmacologique est triple : un effet lytique sur les globules rouges, un effet cardiaque et circulatoire important ainsi qu'un effet curarisant.

Au total :

- elle provoque, par dépolarisation, une contraction des muscles striés et cardiaques
- elle entraîne une contraction des fibres musculaires lisses par augmentation de la perméabilité vasculaire locale
- elle intervient dans les phénomènes douloureux secondaires à une piqûre
- et enfin elle a une action allergénique .

- **l'apamine** : c'est un peptide basique de 2027 Daltons responsable de l'action neurotoxique du venin d'abeille sur le système nerveux central et périphérique, de plus c'est un antagoniste du VIP (vaso-intestinal peptide) qui est un médiateur de la vasodilatation non adrénergique et non cholinergique intestinal. Elle représente 2 % du poids sec de l'abeille.

- **le peptide MCD** (Mast Cell Degranulating) : c'est un polypeptide fortement basique de 2588 Daltons qui constitue 1 % du poids sec. Son action sur le mastocyte ne serait pas due à une toxicité, mais à un mode d'action sur les récepteurs membranaires déclenchant une libération d'histamine 10 à 100 fois supérieure à celle de la mellitine par dégranulation. A dose faible, il fait baisser la pression sanguine, libère de l'héparine qui inhibe le venin et participe à une action anti-inflammatoire. A dose élevée, il provoque une excitation brève, avec spasmes musculaires.

- **le nouvel allergène Api m6** [52] : est un allergène majeur de découverte très récente, c'est une protéine de 8 kilos Daltons dont il existe quatre isoformes très proches les unes des autres. Il s'agit bien d'un allergène majeur puisqu'il réagit avec les IgE spécifiques de près de 50 % des allergiques au venin d'abeille, et stimule la prolifération des lymphocytes de la plupart des patients allergiques au venin d'abeille, mais aussi des sujets témoins non allergiques. Ces derniers résultats suggèrent un possible intérêt de ce nouvel allergène dans le diagnostic et le traitement des allergiques au venin d'abeille.

o *Les enzymes* : ce sont essentiellement la phospholipase A2 (PLA₂) 12 à 15 % et la hyaluronidase (2 à 3 %) qui ont une forte activité protéolytique et sont aussi des allergènes majeurs.

- **la PLA₂** : c'est une petite glycoprotéine bipolaire (pôle hydrophile et hydrophobe) qui possède un site de fixation pour le calcium et une activité enzymatique spécifique hydrolysant les liaisons 2-ester des glycérophospholipides de la série L (comme l'indique son nom). Elle est donc responsable d'une destruction des phospholipides de la structure membranaire avec accroissement de la perméabilité capillaire venant compléter l'action de la mellitine. Elle est aussi histamino-libératrice, et ainsi à l'origine d'effets pharmacologiques tels que : baisse de la pression sanguine, augmentation de la perméabilité vasculaire.

La PLA₂ est l'allergène dominant dans le venin des abeilles.

- **la hyaluronidase** : a moins de toxicité que la PLA₂ et elle favorise la pénétration des toxines dans les tissus. Son action enzymatique est d'attaquer les mucoprotéines. C'est un allergène important du venin d'abeille, mais aussi du venin de guêpes et de frelon.

Au total, les allergènes majeurs du venin d'abeille sont la PLA2 (Api m1), allergène dominant, la hyaluronidase (Api m2), la phosphatase acide (Api m4), l'allergène C (Api m5), le nouvel allergène (Api m6) et à plus faible degré la mellitine (Api m3).

5.2.2 – Le venin de vespidae

o *les amines biogènes* : l'histamine est le constituant majoritaire avec 4 % du poids sec pour les vespula, 3 % pour les polistes et 5 à 6 % pour les dolichovespula. Ils contiennent également de la dopamine et de l'acétylcholine, notamment dans le venin de frelon qui en contient 5 %.

o *les polypeptides* : la kinine de faible poids moléculaire joue un rôle important et est responsable de la sensation douloureuse provoquée au point de piqûre.

o *les allergènes majeurs* sont composés pour les venins de vespidae par l'antigène 5, la phospholipase A₁B et la hyaluronidase.

L'antigène 5 est une protéine de 25 000 Daltons dont la fonction est encore mal connue : ce serait un produit de clivage provenant de la protéolyse de la phospholipase A.

T.P King a montré que les venins de vespides possèdent des substances neurotoxiques voisines des substances rencontrées dans le venin de certains scorpions d'Amérique Centrale.

Au total, les éléments majeurs qui distinguent les venins d'abeilles de ceux des vespidae sont la mellitine, l'apamine et les peptides MCD pour les abeilles et l'antigène 5 qui lui n'est retrouvé que chez les vespidae.

Tableau II- 3 : Principaux allergènes des venins d'hyménoptères (d'après [8])

	Abeille	Vespula	Poliste	Frelon
Mellitine (Api m3)	+	-	-	-
Antigène 5	-	+	+	+
Phospholipase A1B	-	+	+	+
A2 (Api m1)	+	-	-	-
Hyaluronidase (Api m2)	+	+	+	+
Phosphatase acide	+	+	+	+
Ag de fort poids Moléculaire (110 à 117 kd)	+	-	-	-
N-gly-pro-aryl-amidase	+	(+)	(+)	(+)
Composants hémolytiques	-	+	-	-
Ag 16	-	+	-	-
Api m6	+	-	-	-

5.2.3 – Autres constituants des venins

Parmi les amines vasoactives :

o *L'histamine* [24]: joue un rôle majeur. C'est un des principaux médiateurs de l'allergie immédiate et de l'anaphylaxie. Elle est de nature exogène (composant de tous les venins d'hyménoptères) et endogène (dégranulation des mastocytes). Sa durée d'action est très brève.

Son rôle dans l'anaphylaxie et l'hypersensibilité immédiate dépend de 3 types de récepteurs : H₁, H₂ et H₃.

Propriétés pharmacologiques au niveau des :

- vaisseaux : constriction des artères et des veines (H₁), augmentation de la perméabilité vasculaire (H₁), dilatation des artérioles et des capillaires (effet H₁ et H₂.)
- fibres musculaires lisses : contraction de toutes les fibres sauf de l'iris.
- poumons : brutale bronchoconstriction (H₁) et une bronchorelaxation modérée (H₂) insuffisante pour s'opposer aux effets H₁. Augmentation de la sécrétion du mucus bronchique (H₂).

- digestif : augmentation de la sécrétion gastrique (H₂).
- cutané : érythème localisé (vasodilatation), prurit (stimulation par l'histamine des certaines terminaisons nerveuses) et une papule (par augmentation de la perméabilité capillaire).
- cardiaque : augmentation de la fréquence cardiaque et de la force contractile (H₂), ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (H₁), dilatation coronarienne (H₁ et H₂).

Au total, par ses effets H₁, elle est responsable de vasodilatation entraînant des céphalées, flush, hypotension et érythème.

Tableau II- 4 : Principales activités de l'histamine [24]

<i>Organes et cellules</i>	<i>Conséquences</i>	<i>Type(s) d'effet(s)</i>
Vaisseaux sanguins :		
- artères et veinules post-capillaires	Constriction (hypertension pulmonaire)	H1
- artérioles et capillaires artériol.	Dilatation (par réflexe d'axone) ..	H1 + H2
- cellules endothéliales ..	- augmentation de la perméabilité capillaire	H1
	- production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles	H2
	- expression de moléc. d'adhésion inter-cellulaire	H1
Terminaisons nerveuses	Prurit	H1 + H2
Muscle lisse	Contraction	H1
Sécrétions :		
- salive et mucus nasal ..	augmentée	H1
- gastrique et mucus bronchique	augmentée	H2
Leucocytes :		
- mastocytes et PNB	Chimiotactisme et activation	H1
- neutrophiles et PNE	Chimiotactisme et activation	H1
- macrophages	Phagocytose, cytotoxicité cellulaire ac-dépendante	H1
- cellules NK	activation	H1
Système du complément	Production des facteurs C2, C3, C4 et B	H1
Cœur :		
- conduction auriculo-ventriculaire	ralentie	H1
- rythme et éjection	augmentés, arythmie/fibrillation	H2
Lymphocytes (T)	- production de (Ly)MIF	H1
	- production de LCF (chimiotactique)	H2
	- activation de LyT contrasuppresseurs (?)	H1

Abréviations : LCF (lymphocyte-chemotactic factor) ; LyT (lymphocytes T) ; MIF (migration inhibitory factor).

Son rôle dans l'inflammation et les réponses immunitaire est synthétisé dans le tableau ci-dessus, avec une action sur les polynucléaires, les cellules immuno-compétentes (lymphocytes T et B) et d'autres cellules (endothéliales, épithéliales et hématopoïétiques).

o *La sérotonine* : non retrouvée dans le venin d'abeille mais présente dans ceux de guêpes et de frelons, est une neurohormone qui stimule la contraction des muscles lisses, d'où une vasoconstriction et la possibilité de diarrhée motrice et de bronchospasme.

o *L'acétyl-choline* : présente uniquement dans le venin de frelons en quantité importante, elle représente ainsi 5 % du poids sec.

o *La dopamine et la noradrénaline* : vont favoriser la diffusion des toxines et des enzymes. Précurseur de la noradrénaline, la dopamine va entraîner une augmentation de la pression sanguine par action sur le cœur et les vaisseaux, et une stimulation de la glycogénolyse musculaire. Elles sont absentes du venin déshydraté et n'existent qu'en faible quantité.

5.3 – La réactivité croisée [8, 35, 42, 61]

Elle pose de nombreux problèmes pour l'interprétation des tests immunologiques et le choix des traitements de désensibilisation : face à un patient allergique aux piqûres d'hyménoptères, on retrouve souvent des tests positifs à plusieurs venins, même si le malade est sûr de n'avoir réagi qu'à la piqûre d'une espèce. Le problème se pose alors de savoir si ces tests sont dus à des sensibilités multiples ou à des réactions croisées.

Il existe une faible réactivité croisée entre les venins d'abeilles et de guêpes ; probablement liée à la présence chez certains sujets d'antigènes mineurs et limitée à la hyaluronidase.

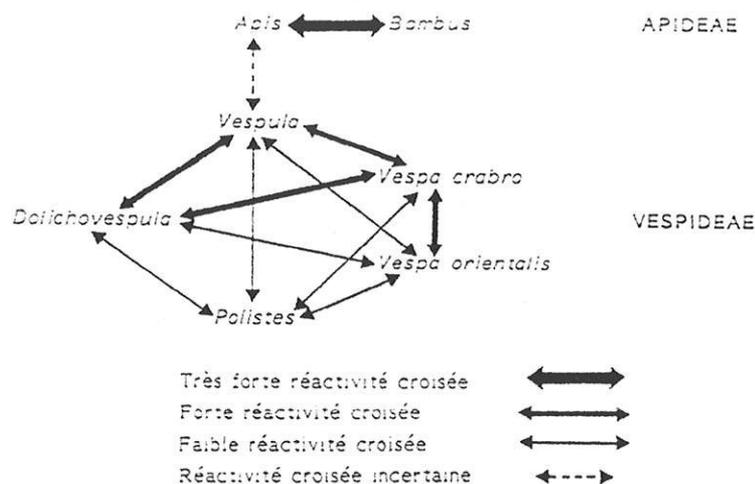
En revanche, une antigénicité croisée plus importante est retrouvée entre les différentes guêpes vespula et les frelons. Pour les guêpes vespula et polistes, la réactivité croisée est plus faible. En effet, la comparaison de la séquence des acides aminés de la PLA et de l'Antigène 5 de différentes espèces de vespides a montré une homologie de près de 70 % entre vespula, dolichovespula et vespa, mais seulement d'environ 50 % entre ces trois venins et polistes.

Si l'on considère qu'en Europe les piqûres par vespula sont les plus fréquentes, il suffirait de traiter par ce venin de guêpe seul, même si l'on est en présence de tests positifs multiples ;

et par contre dans les régions méditerranéennes où les polistes sont majoritaires, il faudrait traiter avec le venin de vespula + poliste en présence de tests positifs avec les deux.

Les venins d'apidés possèdent des allergènes communs. Aussi, un sujet allergique au venin d'abeille peut présenter une réaction allergique après une piqûre de bourdon et vis et versa.

Fig.II- 3 :Schéma des réactivités croisées [8]



5.4 – The wasp/mosquito syndrome [58]

Ce syndrome, encore appelé syndrome guêpe/moustique, a été décrit très récemment dans la littérature par l'équipe du laboratoire d'immuno-allergologie du CHU d'Angers.

Cette recherche a démontré l'allergénicité croisée entre la guêpe vespula et le moustique.

Cette étude a été basée sur :

- o la fréquence d'association entre sensibilisation au venin de guêpe vespula et au moustique : sur 10 sujets ayant des IgE spécifiques positives aux vespulas, 3 patients présentent également des IgE spécifiques aux moustiques, soit 30 % ; et sur 11 sujets présentant des IgE positives aux moustiques, 10 possèdent des IgE spécifiques aux vespulas, soit 91 %.

- o 3 cas cliniques : ces 3 observations démontrent la relation clinique et biologique entre sensibilisation au venin de guêpe vespula et au moustique.

- Patient n°1 a présenté une réaction anaphylactique après piqûres d'une dizaine de moustiques lors d'une partie de pêche. Le bilan biologique et les tests cutanés confirment la sensibilisation aux moustiques mais également aux venins de guêpe vespula et frelon.

- Patient n°2, atopique, a présenté un choc anaphylactique après piqûres de 3 guêpes au visage en 1997. La sensibilisation au venin de guêpe a été confirmée par les tests biologiques et cutanés, et le patient a bénéficié en 1999 d'une immunothérapie spécifique aux guêpes vespulas. Cependant, depuis son choc de 1997, il présentait des réactions locales et loco-régionales importantes après piqûres de moustiques. Le bilan allergologique confirmera la double sensibilisation aux moustiques et venins de guêpes.

- Patient n°3 a présenté des réactions locales puis loco-régionales étendues aux piqûres de moustiques puis 2 réactions systémiques. Le premier bilan allergologique effectué retrouve une positivité aux venins de guêpes et il sera désensibilisé au venin vespula, mais cette désensibilisation ne sera pas protectrice puisque le patient présentera des réactions systémiques aux moustiques. Dans un deuxième temps, le bilan effectué confirmera la double sensibilisation guêpe vespula/moustique et une désensibilisation aux extraits de moustiques sera mise en place en mars 1999. Repiqué par 2 moustiques en avril, il n'a présenté aucune réaction clinique.

Ces cas cliniques sont nettement démonstratifs puisque chez 2 patients ayant présenté des réactions systémiques après piqûres de moustiques, est associée une hypersensibilité IgE dépendante au venin de guêpe vespula. A l'inverse chez un patient ayant présenté une réaction anaphylactique à la guêpe vespula, on observe une induction secondaire d'une sensibilisation aux extraits de moustiques.

o Des critères indirects tels que l'augmentation de la réponse sérique des IgE à vespula lors de l'immunothérapie spécifique au moustique pendant 2 ans (patient n°1) alors qu'il n'y a aucune modification de la réponse IgE spécifique au venin d'abeille pour cette même période, chez un patient n'ayant pas été repiqué par les guêpes.

o Des critères directs :

- la technique de l'inhibition du CAP RAST s'est révélée positive dans les 2 sens : les IgE spécifiques à vespula sont inhibés par l'extrait de moustiques et inversement.

- les réactions croisées sont en rapport avec une protéine commune entre venin de guêpe et moustique qui a été mise en évidence par l'électrophorèse (protéine de poids moléculaire de l'ordre de 42 kD) ; l'étude de l'immunoblot, quant à elle, met en évidence une protéine commune de 44 kD pouvant correspondre à la hyaluronidase.

LES ACCIDENTS DUS AUX
PIQUES
D'HYMENOPTERES



III – LES ACCIDENTS DUS AUX PIQURES D’HYMÉNOPTÈRES

1 – Physiopathologie des accidents

1.1 – Les réactions toxiques [8, 22, 42, 51]

Elles sont consécutives aux amines vasoactives et aux substances hémolytiques contenues dans les venins d’hyménoptères en très faible quantité. Ces réactions sont observées, pour la plupart, lors de piqûres multiples et simultanées chez un même individu attaqué par un essaim par exemple et pouvant alors être victime de 50 à 100 piqûres (envenimations massives).

Néanmoins, il faut noter des cas où une seule piqûre peut entraîner la mort du sujet.

Les venins de guêpes comme ceux d’abeille sont capables de provoquer de tels accidents toxiques, mais les venins de guêpes paraissent plus dangereux : alors que 50 piqûres sont nécessaires pour les guêpes, il semble qu’un minimum de 500 piqûres d’abeilles soit nécessaire pour entraîner une insuffisance rénale aiguë.

En raison de leurs aspects cliniques, assez superposables à ceux de l’allergie, ces accidents sont qualifiés d’anaphylactoïdes. Ces réactions ressemblent à s’y méprendre aux réactions anaphylactiques sans en avoir le déterminisme immunologique, elles résultent d’une activation des mastocytes et des basophiles par des mécanismes non IgE dépendants, l’histamine y joue un rôle majeur.

Des troubles anaphylactoïdes en général fugaces peuvent s’observer par l’action des amines des venins comparables à celles contenues dans les basophiles, en général ces réactions rétrocedent dans les 2 à 3 heures. On retrouve également des réactions systémiques retardées.

Le venin d’abeille contient de la mellitine qui peut, à forte dose, environ 500 piqûres, provoquer une hémolyse et une insuffisance rénale.

Les venins de guêpes et de frelon sont plus toxiques par leurs substances hémolytiques et myolytiques qui agissent en quelques heures à quelques jours.

1.2 – Les phénomènes immunoallergiques

L'allergie aux hyménoptères est une allergie de type I selon la classification de Gell et Coombs, à médiation IgE, en réponse aux protéines du venin qui ont un pouvoir allergénique très important.

Il est possible de mettre en évidence des anticorps IgE spécifiques du venin chez des individus qui ont présentés des réactions généralisées après une piqûre, comme le prouve les tests cutanés ou les tests in vitro notamment le RAST.

Les accidents sont, le plus souvent, de type I, de survenue immédiate ou rapide mais en clinique on retrouve également des réactions locales étendues, semi-retardées ou retardées évoquant des mécanismes plus complexes.

1.2.1 – Rappels : la classification de Gell et Coombs [23]

Cette classification a été proposée en 1963 et regroupe l'hypersensibilité en 4 types :

- type I : allergie immédiate ou humorale faisant intervenir les immunoglobulines E (IgE)
- type II : hypersensibilité cytotoxique dont les anticorps sont les IgM ou IgG avec activation du complément
- type III : hypersensibilité à complexes immuns circulants antigènes-anticorps
- type IV : hypersensibilité à médiation cellulaire liée aux lymphocytes T et aux cytokines qu'ils produisent.

1.2.2 – L'anaphylaxie [37]

a) – Définition

Elle englobe les manifestations aiguës de l'hypersensibilité immédiate IgE dépendante. Les IgE ayant fixé l'antigène provoquent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires neutrophiles circulants avec la libération de diverses substances vasoactives dont l'histamine qui va avoir des effets très rapides : vasculaires, pro-inflammatoires, spasmogènes et chimiotactiques à de nombreux niveaux : respiratoire, vasculaire, cutané, nerveux et digestif. Ces premières cibles étant les vaisseaux sanguins et les muscles lisses.

L'anaphylaxie se caractérise donc par l'apparition de manifestations cliniques liées à l'histamine et à d'autres médiateurs libérés, en des lieux assez éloignés de la pénétration

initiale de l'antigène, mais les réactions locales font également partie de cette définition de l'anaphylaxie.

b) – Mécanismes

La réaction anaphylactique se décompose en différentes étapes :

- *la phase de sensibilisation* qui se fait lors du premier contact avec les composants antigéniques du venin suite à la première piqûre. L'antigène pris en charge par le macrophage est transmis aux lymphocytes T.

Les lymphocytes T identifient la partie porteur de l'antigène suivant les bases de l'histocompatibilité et les lymphocytes B par leurs immunoglobulines de surface identifient la partie hapténique de l'antigène et produisent des anticorps spécifiques IgE sous le contrôle des lymphocytes T suppresseurs.

Les IgE vont aller se fixer sur les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles circulants au niveau du fragment Fc de leurs récepteurs membranaires.

Lors de cette phase, il y a également production d'anticorps IgG spécifiques du venin, notamment les IgG4, ce sont les « anticorps bloquants ».

Si le sujet n'est pas à nouveau piqué, cette réponse est brève et le taux d'IgG s'effondre dans les mois suivants ; mais lors de prochaines piqûres, ces IgG4 seraient capables de fixer l'allergène par compétition avec les IgE.

- *la phase d'activation* des cellules effectrices : lors de la réinjection du venin, l'antigène va se lier à 2 molécules d'IgE spécifiques fixées par leur fragment Fc à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Ces réactions initiales sont calcium dépendantes, ainsi ce contact fait pénétrer du calcium extra-cellulaire dans la cellule et active des phospholipases (L, D, A2), des protéines kinases et des tyrosines kinases.

Cette activation a pour conséquence la libération de médiateurs chimiques granulaires préformés et la synthèse des médiateurs néoformés.

Parmi les médiateurs préformés, on retrouve l'histamine, la sérotonine, la NCFA (Neutrophil Chemotactic Factor), l'ECFA (Eosinophil Chemotactic Factor) et les enzymes (protéases). Le rôle de l'histamine a été décrit au précédent chapitre quant à la sérotonine son action est presque identique mais son rôle est secondaire.

Les facteurs chimiotactiques composés de la NCFA et de l'ECFA interviennent surtout à la phase tardive : la NCFA entraîne un afflux de polynucléaires neutrophiles qui vont progressivement relâcher des substances génératrices de lésions tissulaires, prolongeant le phénomène d'allergie inflammatoire. L'ECFA attire et retient les éosinophiles au sein de la réaction allergique immédiate. Les éosinophiles limitent la réaction en libérant des enzymes capables de dégrader les principaux médiateurs : histamine, PAF,.....mais ils libèrent également des protéines cationiques qui possèdent une capacité cytotoxique sur les cellules du revêtement bronchique.

Les médiateurs néoformés regroupent l'acide arachidonique et le PAF (Platelet Activating Factor) responsable d'une agrégation plaquettaire. Les plaquettes en libérant de la sérotonine vont entraîner une augmentation de la perméabilité capillaire et une aggravation du tableau de choc anaphylactique.

Au total : la réaction allergique, réaction d'hypersensibilité immédiate de type I dans la classification de Gell et Coombs comporte souvent 2 phases distinctes : une réponse immédiate qui survient dans les 10 à 20 minutes après la pénétration de l'antigène (temps nécessaire à la libération des médiateurs notamment ceux stockés dans les granules mastocytaires). Progressivement cette réaction disparaît mais chez certains patients, en cas d'agression plus importante par l'antigène, elle est suivie par une réponse secondaire (entre la 2^{ème} et la 10^{ème} heure) qui est due à un afflux massif de cellules telles que les éosinophiles, macrophages, lymphocytes qui maintiennent ainsi les symptômes cliniques. Cette réaction tardive fait partie, malgré son appellation, de la réaction d'hypersensibilité immédiate.

2 – Epidémiologie [4,8,16, 22, 42]

Bien que relativement peu fréquente, l'allergie aux venins d'hyménoptères est grave puisqu'elle est responsable de 50 à 100 morts par an aux Etats-Unis ; en France, le décès par piqûre d'hyménoptères est 2 fois plus important que par piqûres de serpents et l'INSERM recense chaque année de 20 à 30 cas de décès par an après piqûre d'hyménoptères.

On note une fréquence de réaction allergique aux venins d'abeille ou de guêpes de 1 à 2 % chez les enfants et adolescents et de 3 % chez les apiculteurs.

Dans la population générale la proportion de sujets sensibilisés (prick-test positifs et/ou présence d'IgE spécifiques) est beaucoup plus importante, de l'ordre de 10 à 20 % sans présenter des réactions anormales au moment des piqûres.

Entre 2 et 19 % de la population générale a présenté une histoire clinique de réaction locale étendue et 0,8 à 3,9 % une réaction généralisée, après piqûre d'hyménoptère. Le pourcentage est plus élevé, 15 à 43 % dans une population très exposée comme les apiculteurs.

Les personnes les plus exposées à ce type d'accident sont les cultivateurs, les maraîchers, les apiculteurs, les agriculteurs, les pompiers, les travailleurs de l'alimentation (pâtisserie, confiserie), les fleuristes, les parfumeurs, les employés du bâtiment, les sujets ayant des activités de loisirs en plein air, de jardinage

Les principaux facteurs de risque sont un traitement par bêta-bloquants, par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une cardiopathie, les troubles du rythme cardiaque, une mastocytose.

Molkou et Pinon retrouvent une prédominance estivale des piqûres avec des pics en août et septembre au moment de la récolte des fruits. En hiver, les abeilles hibernent en ruche et les guêpes résistent mal au froid.

Les hommes sont plus touchés que les femmes avec 2/3 des piqûres.

Des antécédents d'atopie sont notés chez 25 à 40 % des patients adultes allergiques aux venins d'hyménoptères, les réactions allergiques seraient plus graves chez ces sujets. [49]

3 – Histoire naturelle de l'allergie au venin [8]

Il semble que les premières piqûres soient bien tolérées le plus souvent, puis le sujet présente les premiers symptômes allergiques. Les signes allergiques peuvent être graves d'emblée, mais souvent on a la notion d'accidents itératifs de gravité croissante. Toutefois, il faut insister sur le caractère capricieux de cette sensibilisation, une piqûre peut entraîner une réaction systémique légère et la suivante être fatale, alors qu'une perte spontanée de la sensibilisation peut survenir. Ainsi, les adultes n'ayant présenté qu'une seule réaction systémique auront une réaction aussi grave ou plus grave dans 40 à 60 % des cas, moins grave dans 20 à 30 % et ne présenteront aucune réaction dans 10 à 30 %. Les enfants ayant présenté une urticaire généralisée, n'ont pas en général de réaction plus grave lors d'une repiqûre, mais ceux qui ont souffert d'une réaction sévère peuvent avoir une réaction plus grave. Les patients

ayant présenté plusieurs réactions successives, comme c'est fréquemment le cas des apiculteurs et de leur famille, sont à très haut risque d'avoir une réaction sévère.

4 – Les manifestations cliniques [22, 32, 35, 37, 42]

4.1 – Les manifestations immédiates

a) - La réponse normale

C'est une réponse locale au point de piqûre et elle apparaît sous la forme d'une papule douloureuse, indurée dont le diamètre est inférieur à 2 cm et qui disparaît en quelques heures (moins de douze heures, en général 2 à 3 heures sans traitement).

b) - La réaction locale allergique (ou large réaction locale)

Elle se distingue de la précédente par sa taille supérieure à 10 cm et sa durée de plus de 24 heures (ne dépassant pas 48 heures).

C'est une réaction ortiée plus ou moins douloureuse et prurigineuse comprenant une importante part d'œdème. Cette réaction peut être étendue, loco-régionale et atteindre les articulations voisines si elle siège à un membre.

Elle se produit généralement rapidement, dans les 30 minutes qui suivent la piqûre mais peut être retardée de quelques heures.

Sa prévalence est supérieure à celle de la réaction systémique (de 1,5 à 18,6 % contre 1,2 à 5 %) mais elle s'élève chez les apiculteurs de 8 à 14 %, mais moins que la réaction systémique (16 à 36 %).

L'évolution est en général favorable, sauf si la piqûre est intra-buccale avec un œdème de la glotte et un risque de syndrome asphyxique brutal. Le passage de cette forme de réaction locale sévère à une réaction systémique serait d'environ 30 %.

c) – Les réactions systémiques

Elles sont décrites en 4 niveaux de gravité selon la classification de Müller (cf tableau III n°1).

Ce sont des réactions générales allergiques à distance du point de piqûre. On peut les classer en formes légères avec des manifestations essentiellement cutanées (urticairre, angio-œdème), en forme plus sévères avec des signes respiratoires et digestifs et en forme graves où la vie du sujet est en danger, notamment avec le choc anaphylactique au cours duquel sont associés des signes circulatoires et des troubles de la conscience.

Parmi les manifestations générales, on retrouve des :

- o signes cutanés : un prurit (débutant souvent au niveau de la plante des pieds et de la paume de la main), un urticaire généralisé, un œdème de Quincke (ou œdème angioneurotique) dont la localisation privilégiée est la face et la plus grave : la glotte.

L'apparition d'une voix rauque, d'une toux, d'un cornage respiratoire, d'une dysphagie doivent faire penser à l'œdème laryngé et conduire à un traitement rapide avant l'apparition d'une cyanose signant l'asphyxie imminente.

- o signes respiratoires avec oppression thoracique voire dyspnée sibilante, parfois des crises de rhinite aiguë.

- o signes digestifs avec des douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements.

- o signes cardiaques : hypotension, tachycardie réflexe, malaise vagal consécutif à la douleur au point de piqûre.

- o signes neurologiques : somnolence, céphalée, vertiges, paresthésie des extrémités et troubles visuels. Mais des manifestations plus graves tels que des convulsions, un coma, conséquences d'une anoxie due à des troubles respiratoires plus ou moins associés à un collapsus cardio-vasculaire, peuvent se rencontrer.

d) – Le choc anaphylactique [6, 7, 34, 37]

Les symptômes du choc sont assez stéréotypés et doivent alerter notamment chez un sujet ayant déjà présenté des réactions systémiques.

L'installation rapide (quelques secondes à quelques minutes après la piqûre), la précocité et la brutalité de l'installation du choc sont des indicateurs de gravité. Des manifestations cliniques préliminaires peuvent alerter : un prurit palmaire, plantaire parfois axillaire puis un rash cutané de la face et du cou.

Ces signes ou d'autres équivalents anaphylactiques mineurs sont une indication au traitement d'urgence chez un sujet ayant déjà présenté des manifestations allergiques systémiques.

L'évolution se fait rapidement vers l'apparition d'un malaise général majeur avec sensation de mort imminente, sueur, hypotension artérielle, tachycardie, bronchospasme, troubles de la conscience à type d'agitation ou de prostration et parfois de convulsions.

En l'absence de traitement s'installe un collapsus cardiovasculaire puis le coma, qui peuvent apparaître d'emblée dans les formes suraiguës.

La physiopathologie du choc comporte plusieurs phases, débutant par un choc hyperkinétique avec libération d'histamine qui entraîne un effondrement des résistances vasculaires périphériques. Les catécholamines, dont le taux s'élève parallèlement à l'histamine, stimulent les récepteurs béta-adrénergiques mais n'arrivent pas à restaurer une hémodynamique normale. La vasodilatation se poursuit avec diminution du retour veineux et des pressions de remplissage ce qui peut aboutir à un choc hypovolémique avec désamorçage de la pompe cardiaque.

L'évolution du choc est en général favorable sous traitement précoce et adapté mais le patient doit rester en observation au moins 24 heures.

e) – Classification des manifestations allergiques

Müller a classé les réactions systémiques en 4 stades ; quant à Molkou et Pinon, ils ont répertoriés 7 sous groupes de manifestations cliniques, allant de la réaction clinique normale aux réactions retardées. Le tableau suivant représente cette classification.

**Tableau n° III-1 : CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES,
selon MULLER , MOLKOU et PINON [42]**

MOLKOU et PINON	MUELLER	MANIFESTATIONS CLINIQUES
1. Réaction locale normale.		Papule d'environ 2 cm, oedème discret légèrement induré, douloureux, avec un érythème autour, disparition en deux à trois heures
2. Réaction locale Etendue allergique.		Oedème important atteignant au moins deux articulations, durée supérieure à 24 heures.
3. Réaction généralisée légère.	Stade I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété.
4. Réaction généralisée forte.	Stade II	Un ou plusieurs symptômes du stade I associés à au moins deux des symptômes suivants : * oedème angioneurotique, * oppression thoracique, * douleurs abdominales, * nausées, * vertiges, * diarrhée.
5. Réaction généralisée grave.	Stade III	Un ou plusieurs symptômes du stade II associés à au moins deux des symptômes suivants : * dyspnée, * dysphagie, * dysphonie, * confusion, * impression de mort prochaine.
6. Choc anaphylactique.	Stade IV	Un ou plusieurs symptômes du stade III associés à au moins deux des symptômes suivants : * cyanose, * hypotension, * collapsus, * perte de connaissance, * syncope, * incontinence.
7. Réactions retardées.		Tous les signes rappelant la maladie sérique, formes neuroencéphaliques.

4.2 – Les manifestations retardées et semi-retardées

Ces réactions rares peuvent apparaître dans un délai de 1 à 15 jours après la piqûre.

Elles se caractérisent par :

o des formes neurologiques : il a été décrit des syndromes de Guillain Barré, des neuropathies périphériques, des encéphalites, des encéphaloradiculonévrites, des syndromes méningés et des ataxies.

o des formes rénales : glomérulonéphrite subaiguë ou chronique et syndrome néphrotique.

o des formes hématologiques : purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique, vascularite allergique, pseudolymphomes cutanés.

o la maladie sérique décrite au 10^{ème} jour associant une fièvre à 38-38,5°, des adénopathies, des éruptions et des arthralgies.

Elles sont de type III ou IV selon la classification de Gell et Coombs.

5 – Diagnostic [8, 16, 18, 22, 35, 42, 44, 57]

Le diagnostic d'allergie aux venins d'hyménoptères repose sur le regroupement de 3 critères : - l'anamnèse

- les tests in vivo : tests cutanés
- les tests in vitro : tests immunologiques.

5.1 – L'anamnèse

Ce temps est essentiel et les données de l'interrogatoire permettent de noter :

- . les symptômes : nature, gravité, chronologie de l'accident.
- . l'insecte en cause : en général assez difficile à obtenir, on cherche à savoir si le dard est resté (abeille) ou non (guêpe). Le praticien peut s'aider de planches de photographies.
- . le terrain atopique personnel ou familial éventuel.
- . le cadre de vie rural ou urbain, la profession et donc les risque d'exposition, les loisirs habituels, la possession de ruches.
- . la prise d'un traitement éventuel notamment les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

. le nombre de piqûres lors de l'incident afin de différencier la nature allergique ou toxique de la réaction.

5.2 – Les tests cutanés

Ils ont une place essentielle dans le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères. L'étude des mécanismes des tests cutanés a débuté en 1924 lorsque Lewis a décrit « la triple réponse » avec le prurit, l'érythème et la papule.

Mais il faut attendre la découverte des IgE pour mieux comprendre les mécanismes de la réaction cutanée qui se traduit par une réaction immédiate faite d'un érythème et d'une papule (de 5 à 15 minutes), et non immédiate avec réaction œdémateuse liée à un afflux de cellules inflammatoires (de 4 à 8 heures) après l'introduction de l'allergène sous l'épiderme.

Les études histopathologiques de la plaie montrent que l'injection d'un allergène se traduit par un œdème dans les 5 minutes suivi par l'apparition des mastocytes et autres cellules inflammatoires tels que les éosinophiles (10 minutes après) et les lymphocytes T plus tardivement. Sur une peau normale, il existe entre 5000 et 12000 mastocytes/mm³ de peau localisés près des vaisseaux sanguins et des nerfs.

Les tests doivent être réalisés 3 semaines après la piqûre seulement sans dépasser l'année suivant la piqûre, pour avoir une bonne valeur diagnostique.

Les traitements par anti-histaminiques et corticoïdes doivent être stoppés avant les tests pour éviter toutes interférences ; en moyenne 15 jours pour les anti-histaminiques (sauf le bétotifen (ZADITEN®) qu'il faut stopper 4 semaines avant) et 1 semaine pour les corticoïdes topiques.

Il existe 2 sortes de tests : - les pricks tests

- les tests par intra-dermo réaction (IDR)

5.2.1 – Les pricks tests

Ils consistent à déposer une goutte de venin sur la peau, préalablement nettoyée à l'éther, de l'avant bras ou du dos et de piquer au travers avec une « lancette » à usage unique (Stallerpointe®) ; la quantité d'allergène inoculé est de l'ordre de 5 mmol, l'acte est indolore.

On va utiliser 2 témoins : - un témoin négatif (solution glycinée du solvant)

- un témoin positif : *le phosphate de codéine* qui entraîne une dégranulation spontanée et non spécifique des mastocytes cutanés et *le chlorhydrate d'histamine* qui évalue la réactivité des récepteurs vasculaires H_1 à l'histamine.

Il faut donc que la peau réagisse aux témoins positifs pour que les tests soient interprétables.

Si ces tests sont positifs, on en déduit que les mastocytes et les récepteurs H_1 à l'histamine ne sont pas inhibés par un traitement préalable anti-histaminique ou anti-dégranulant.

Les tests témoins sont lus au bout de 5 minutes.

Les pricks tests ne sont pas réalisables si le diamètre de la papule obtenue avec le témoin positif est inférieur à 2 mm ou si celui du témoin négatif est supérieur à 1 mm.

La lecture des pricks tests s'effectue au bout de 15 minutes, on mesure alors le diamètre de la papule et celui de l'érythème qui l'entoure.

On considère comme positif, une papule si le diamètre mesure plus de 5 à 10 mm et l'érythème s'il est supérieur à 10 ou 20 mm.

Les pricks tests sont moins sensibles que l'IDR mais plus spécifiques.

Cette technique est presque abandonnée pour tester les venins d'hyménoptères.

5.2.2 – Les intradermoréactions

Cette méthode de tests cutanés est la plus utilisée.

On injecte sur la face externe du bras ou du dos, des concentrations croissantes de 10^{-5} à 10^{-1} par paliers successifs de facteur 10, toutes les 20 minutes. La progression doit être arrêtée dès la première réaction positive.

L'IDR est considérée comme positive si dans les 15 minutes suivantes apparaît une papule de 4-5 mm entourée d'un érythème d'au moins 10 mm. Le diluant sert de témoin.

L'IDR est préférée au prick test car elle permet d'évaluer le seuil de positivité de la réactivité cutanée et elle fournit un critère de surveillance au cours de la désensibilisation.

Les tests effectués en IDR sont positifs chez 90 % des sujets allergiques à des concentrations variant de 10^{-4} à 10^{-1} $\mu\text{g/ml}$.

Il faut noter qu'il existe 10 à 20 % des sujets à tests clairement négatifs et environ le même pourcentage de sujets à tests cutanés positifs et asymptomatiques, ce qui pose le problème des critères d'indication à la désensibilisation que nous verrons dans le chapitre suivant.

Les tests doivent être effectués en milieu spécialisé avec une surveillance clinique ainsi que du matériel de réanimation à proximité, du fait du risque de réaction systémique qui, même s'il est extrêmement rare, peut survenir dans 1,4 % des cas dont 0,25 % de réactions sévères.

Les venins contenant des substances histamino-libératrices, la concentration du venin utilisé par voie intra-dermique doit être inférieure à 0,1 % ou 1 µg/ml.

5.3 – Les tests de provocation

Certaines équipes utilisent les tests de provocation en milieu de réanimation avec piqûre intentionnelle d'hyménoptère vivant pour affirmer ou infirmer le diagnostic ou pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation. Se sont essentiellement des équipes américaines.

Ces méthodes ne sont pas utilisées en France, car tout d'abord le pronostic vital est en jeu, elles n'ont qu'une valeur immédiate et non prédictive d'une nouvelle piqûre et risquent d'accroître la sensibilisation d'un patient.

5.4 – Les tests immunologiques

5.4.1 – Les IgE sériques totales

Elles ne sont pas spécifiques de l'allergie aux hyménoptères.

5.2.2 – Les IgE sériques spécifiques

Leur but est de confirmer ou de compléter les tests cutanés. Le dosage s'effectue par la technique du RAST (Radio Allergo Sorbent Test). Cette technique permet de détecter les IgE circulants dirigés spécifiquement contre les allergènes des venins d'hyménoptères.

Pour les IgE anti-venins, la nomenclature est la suivante :

- i₁ (abeille)
- i₃ (guêpe vespula)
- i₄ (guêpe poliste)
- i₇₅ (frelon)

Les résultats étaient exprimés au départ de façon semi-quantitative, en classe de 0 à IV puis de 0 à VI . Actuellement ils sont donnés en PRU/ml ou en UI/ml, convertible en classe.

Cet examen peut être faussement négatif, dans 20% des cas, surtout en cas de piqûre ancienne. Il est positif chez 20 % des individus asymptomatiques. Ces discordances sont plus fréquentes avec les guêpes qu'avec les abeilles.

Le dosage des IgE spécifiques post-mortem peut aider au diagnostic rétrospectif de l'allergie, expliquant une mort subite.

Le tableau suivant résume l'interprétation à donner aux tests cutanés et au RAST (taux positif si la classe est supérieure à II) d'après la table ronde consacrée aux venins d'hyménoptères en 1986.

	TESTS CUTANES	RAST IgE	INTERPRETATION
Cas n°1	+	+	Allergie
Cas n°2	+	-	.recherche d'une anomalie cutanée .Faux négatif du RAST
Cas n°3	-	+	.vérifier l'extrait utilisé .vérifier la réactivité cutanée
Cas n°4	-	-	Pas d'allergie

Le cas n°3 où l'on retrouve la positivité du RAST IgE et la négativité des tests cutanés est rare du fait d'une sensibilité du RAST inférieure à celle des tests cutanés.

5.2.3 – Les IgG₄ spécifiques

Le plus souvent, le taux est nul au départ et leur apparition va se faire au cours de la désensibilisation.

La présence d'IgG₄ est en faveur d'une protection.

On les retrouve principalement à des taux très élevés chez les apiculteurs.

Ces anticorps IgG spécifiques du venin sont aussi appelés anticorps bloquants.

Différentes méthodes sont utilisées pour le dosage : RAST IgG Pharmacia ou RIP IgG (Radio Immuno Precipitation de l'institut Pasteur à Lyon). La technique immuno-enzymatique Elisa est actuellement largement employée.

5.2.4 – Les autres tests [3]

Aux tests précédent s'ajoute : - les tests de dégranulations des basophiles humains (TDBH)
- les tests d'histamino-libération

Leur intérêt est essentiellement pour des études cliniques et ne sont pas utilisés en pratique courante.

6 – Le traitement

6.1 – Les mesures prophylactiques [23, 32, 42, 48]

Leurs mises en œuvre sont essentielles pour les sujets à risques.

Quelques conseils simples peuvent être donnés aux patients pour éviter les piqûres d'hyménoptères :

- éviter de s'approcher des ruches
- ne pas marcher pieds nus, préférer les chaussures fermées et les pantalons lors des promenades en campagne car de nombreux insectes sont au ras du sol
- éviter les pique-niques, bien envelopper les détritiques dans du plastique
- ne pas croquer les fruits non inspectés, ne pas laisser des fruits ou des pâtisseries sans protection
- ne pas s'exposer au soleil le corps mouillé ou recouvert d'huile solaire
- faire détruire systématiquement les nids de guêpes ou de frelons se trouvant à proximité des habitations
- éviter de porter des vêtements de couleurs vives, brillants ou blancs qui attirent les insectes
- ne pas gesticuler en présence d'insectes
- éviter les parfums et les laques pour cheveux
- se méfier d'une prolifération inhabituelle d'insectes (« ruches » de guêpes ou de frelons sous les tuiles des toits)

- ne pas oublier sa trousse d'urgence, vérifier qu'elle est « à jour » et bien comprise.

De plus, le patient allergique doit porter sur lui en permanence une carte mentionnant son ou ses allergies et les traitements actuels en cours. La contre-indication d'un traitement par un β -bloquant oral ou sous forme de collyre doit être mentionnée.

6.2 – La conduite à tenir en cas de piqûre par un hyménoptère [6, 7, 22, 32, 42, 63]

Lors d'une piqûre d'abeille, il faut retirer rapidement le dard avec l'ongle ou une lame de couteau pour éviter l'aggravation de la piqûre (la glande à venin continue de se purger par l'aiguillon ancré dans la peau).

Il faut éviter l'utilisation d'une pincette pour ne pas écraser la poche à venin. Ceci reste illusoire en cas de piqûres multiples.

Le venin est thermolabile et la douleur de piqûre peut être calmée par une source de chaleur (à condition d'agir précocement) : par exemple en approchant le bout d'une cigarette incandescente à 1 ou 2 cm du point de piqûre afin de produire une source de chaleur locale de 50 à 60 degrés.

L'application de glaçon sur la piqûre peut augmenter la durée d'action du venin.

L'utilisation de l'aspivenin ou d'un garrot en cas de piqûre située à une extrémité, pour limiter la diffusion du venin, est très rarement utilisée et d'efficacité très modérée.

Une désinfection locale est souhaitable avec une solution de Dakin ou alcoolisée, les solutions iodées sont à éviter. Les infections cutanées secondaires au point de piqûre sont cependant rarement observées.

Dans les réactions locales peu étendues, les anti-histaminiques pourront être utilisés notamment en cas de prurit.

En cas de réaction locale étendue, le traitement local reste le même, mais il faut y ajouter la prise d'un anti-histaminique per os et une corticothérapie orale pendant 2 à 4 jours (prednisolone 1 à 2 mg/kg/j).

Les réactions générales à type d'urticaire généralisée, d'œdème de Quincke ou de troubles plus inquiétants respiratoires, cardio-vasculaires imposent un traitement d'urgence, vu les risques d'évolution mortelle, notamment si elles sont déjà apparues lors de précédentes piqûres.

Si le patient présente une réaction systémique, en dehors du choc anaphylactique, il faut associer : - le maintien en décubitus, tête basse et jambes surélevées

- si urticaire : anti-histaminique per os pendant 2 à 3 jours ou IM (1/2 à 1 ampoule de POLARAMINE®) et une corticothérapie IV ou IM puis per os pendant 2 à 4 jours.

- si œdème laryngé ou asthme : béta₂-mimétique en aérosol (VENTOLINE®) et/ou des corticoïdes IV ou IM.

- +/- Adrénaline à 1 mg/ml en sous-cutané chez l'adulte , et environ 0,25 ml de 6 à 12 ans et 0,25 à 0,5 ml au dessus de 12 ans.

Si la symptomatologie ne régresse pas avec le traitement administré ou s'aggrave, le patient doit être transféré en urgence en milieu spécialisé.

6.3 – Le traitement du choc anaphylactique [6, 7, 32, 34]

L'Adrénaline est le traitement de choix.

Par ses effets alpha-adrénergique, elle combat la vasodilatation artériolaire et veineuse ce qui permet de restaurer la pression artérielle, et d'autre part, elle diminue la perméabilité capillaire.

Avec son action béta-1-adrénergique (inotrope positif), elle augmente la contractilité cardiaque, et par ses effets béta-2-adrénergiques, elle permet une bronchodilatation et améliore ainsi la détresse respiratoire.

Elle possède également une action sur les récepteurs β -adrénergiques des mastocytes et des polynucléaires basophiles qui s'opposent à la dégranulation et donc à la libération d'histamine qui en résulte. Mais cette propriété de l'adrénaline n'est efficace qu'en cas de traitement très précoce après le début de l'accident avant que la décharge d'histamine ne soit totale.

Elle doit être utilisée le plus rapidement possible et en 1^{ière} intention dans les formes graves d'accidents allergiques.

Devant le choc il faudra : - mettre en décubitus dorsal, jambes surélevées, tête basse

- injecter de l'Adrénaline par voie sous cutanée à la dose initiale de 0,3 à 0,5 mg, par voie intra-musculaire (IM), ou par voie IV diluée, à renouveler toutes les 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois en l'absence de remontée tensionnelle. Chez l'enfant, la dose est de 0,01 mg/kg.

Des seringues d'adrénaline prêtes à l'emploi font partie de la trousse d'urgence des patients connus comme allergiques aux hyménoptères (ANAKIT® et ANAHELP® avec 1mg pour 1 ml), et permettent de débiter très rapidement un traitement adapté sur le terrain. Les patients peuvent actuellement bénéficier du stylo ANAPEN® auto-injecteur à usage unique, prescrit par un médecin hospitalier et délivré par la pharmacie de l'hôpital, selon le protocole

d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ANAPEN[®] 0,05 % pour les enfants de moins de 20 kg et ANAPEN[®] 0,1 % pour les adultes et enfants de plus de 20 kg).

Cependant la voie IV expose davantage à des troubles du rythme comme des extra-systoles ventriculaires et doit être faite lentement. La seule contre-indication à l'utilisation de l'adrénaline serait l'existence d'une cardiopathie ischémique chez le patient car le risque d'arythmie ventriculaire serait alors majoré, mais c'est une contre-indication relative car le pronostic vital est en jeu.

Chez la femme enceinte, l'adrénaline étant responsable d'une vasoconstriction des artères utérines, l'éphédrine est préférable.

- le remplissage vasculaire : dès que possible, la mise en place d'un abord veineux est essentiel pour le remplissage vasculaire en 2^{ème} étape après l'injection d'adrénaline. Celui-ci est indiqué en raison du risque de désamorçage de la pompe cardiaque.

Au début, on peut passer un cristalloïde ou du sérum salé isotonique à 9 % en 30 minutes. Cependant, en quantité abondante ce type de soluté peut entraîner un œdème interstitiel qui fait préférer les colloïdes artificiels de type gélatine fluide modifié (PLASMION[®]) ou ELOHES[®] si le choc se prolonge.

En cas de choc grave, la règle de perfusion rapide de 10 ml/kg de poids en 15 minutes doit être appliquée.

- l'oxygénothérapie est nécessaire (l'état de choc comporte une inadéquation entre les besoins des tissus en oxygène et les apports). Elle doit être administrée à haut débit 8 l/minute au moins à la sonde nasale tant que dure l'hypotension et surtout s'il existe une obstruction laryngée ou bronchique ou un terrain de cardiopathie ischémique.

- les bêta-2-mimétiques par voie sous cutanée à la dose de 0,5 mg (BRICANYL[®]) ou salbutamol IV à la dose de 1 mg ou par voie inhalée peuvent être utilisés, notamment à l'aide d'une chambre d'inhalation.

- les corticoïdes dont les effets se limitent à leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses bronchiques et cutanés.

- les anti-histaminiques ne s'utilisent pas dans le traitement du choc mais en cas de phénomènes cutanés.

- le glucagon est intéressant chez les patients traités par bêta-bloquants. En effet, c'est une hormone qui a des actions inotropes et chronotropes indépendantes des récepteurs bêta-adrénergiques ce qui peut être un atout chez les patients pour qui l'adrénaline est inefficace du moins partiellement. Le glucagon a ses propres récepteurs et son action est liée à la production d'AMP cyclique myocardique. Le glucagon

entraîne une remontée de la pression artérielle sans accélération du pouls et n'a pas d'action toxique en dehors d'une hyperglycémie transitoire. La posologie varie de 1 à 5 mg en IV lente et un relais est possible à la seringue électrique à la dose de 1 mg/heure jusqu'à la remontée de la pression artérielle.

6.4 – La trousse d'urgence

Les patients connus comme allergiques, désensibilisés ou non aux hyménoptères, doivent avoir sur eux en permanence une trousse d'urgence contenant de :

- l'adrénaline (kit ANAHELP® ou ANAKIT®) qui est le traitement de référence du choc à s'injecter en sous cutanée.
- un inhalateur de béta-2-mimétique
- des corticoïdes oraux et anti-histaminiques
- éventuellement des corticoïdes injectables en IM.

Cette trousse d'urgence doit être régulièrement vérifiée par le patient et mise à jour notamment pour surveiller les dates de péremption. Pour les kits d'adrénaline, ils doivent être conservés à l'abri de la lumière, éventuellement à la température ambiante (mais de préférence au frais entre 2 et 8 degrés) et il faut vérifier que la coloration de la solution de la seringue ne vire pas au brun-rose ce qui la rendrait inutilisable. Il faut expliquer au patient de garder l'adrénaline avec lui et de bien se familiariser avec la notice d'emploi.

6.5 – La prévention secondaire

Elle intervient chez les patients diagnostiqués comme allergiques aux hyménoptères et vise à éviter de nouvelles réactions systémiques lors de nouvelles piqûres.

C'est le rôle de l'immunothérapie spécifique ou désensibilisation qui sera décrite dans le chapitre suivant et qui constitue le traitement de fond de cette allergie.

LA DESENSIBILISATION

IV – LA DESENSIBILISATION

1 – Introduction [9]

La désensibilisation spécifique est encore appelée immunothérapie spécifique ou hyposensibilisation.

Elle a été introduite en 1911 par Noon et Freeman, les auteurs britanniques considéraient alors les allergies polliniques comme des toxines et « vaccinaient » leurs patients.

Les « vrais » premiers essais de désensibilisation remontent à 1930, et pendant environ 50 ans, jusqu'en 1978, les extraits de corps totaux furent utilisés. A cette période 2 études ont montré l'efficacité des extraits de venin comparés aux corps totaux, ces derniers ayant une efficacité comparable à celle du placebo (Müller, Hunt).

Les extraits de corps entiers sont abandonnés et depuis plus de 10 ans, les venins standardisés lyophilisés sont utilisés.

La désensibilisation est effectuée en milieu hospitalier, sous surveillance stricte, avec possibilité de réanimation en cas d'accident. Elle représente le seul traitement spécifique de l'allergie aux hyménoptères.

L'efficacité de cette désensibilisation a été démontrée dans de nombreuses publications. Ainsi une dose d'entretien de 100 µg serait protectrice chez 90 % des patients allergiques à la guêpe, cependant pour l'abeille, les résultats sont un peu moins satisfaisant avec 75 à 80 % d'efficacité. [4]

Le but de la désensibilisation est d'obtenir une protection clinique, avec diminution voire disparition des manifestations systémiques. Le contrôle de l'efficacité se base sur la bonne tolérance thérapeutique, l'absence de réaction aux repiquères spontanées, sur l'évaluation des critères biologiques tels que les IgE spécifiques (diminution) et les IgG₄ (augmentation puis plateau) et des tests cutanés.

2 – Les indications

2.1 – Chez l'adulte [4, 44]

Lors de nouvelles piqûres 4 facteurs semblent influencer le risque de réaction générale chez un patient :

- *la sévérité de la réaction initiale* : des études prospectives montrent que seuls certains patients réagiront face à une nouvelle piqûre, en partie en rapport avec la sévérité de la réaction initiale.

En effet, le risque de voir apparaître une réaction systémique est de :

- 5 % après une réaction locale étendue
- 15 à 30 % après une réaction générale légère de type urticaire
- 50 % après une réaction générale sévère avec manifestations cardio-respiratoires.

- *l'âge du patient* : la majorité des décès après piqûre survient à l'âge adulte et particulièrement chez le sujet âgé, notamment par association avec une pathologie cardiovasculaire ou respiratoire.

Chez l'enfant, les réactions allergiques sévères sont plus rares.

- *l'hyménoptère mis en cause* : le risque d'apparition d'une réaction systémique lors d'une nouvelle piqûre est plus faible avec le venin de guêpe vespula (24 %) chez un sujet allergique, contre 50 % avec le venin d'abeille. Ceci peut s'expliquer par la quantité de venin injecté qui est plus importante et plus constante chez l'abeille (59 µg en moyenne) contre 1,7 µg pour la guêpe.

En outre, la composition du venin intervient probablement.

- *l'intervalle de temps entre 2 piqûres* : les patients repiqués dans les 2 semaines ou au-delà de 5 ans après la réaction allergique ont peu de chance de faire une nouvelle réaction avec respectivement 0 % et 5,3 % de réactions générales. Pour la période de 2 semaines, il existerait une période réfractaire. Au-delà de 5 ans, il s'agirait d'une désensibilisation naturelle.

Pour poser le diagnostic d'une immunothérapie spécifique, le diagnostic d'allergie doit avoir été confirmé par l'association de la clinique (recherchée à l'interrogatoire), des tests cutanés et par le dosage des IgE spécifiques.

La désensibilisation au venin est indiquée quand il y a eu une réaction systémique sévère, des tests cutanés positifs et des IgE spécifiques. Mais la sélection des patients qui nécessitent une immunothérapie est parfois difficile.

D'après Müller et Mosbech [44], l'indication d'une désensibilisation n'a pas lieu d'être dans le cas de réaction locale ou loco-régionale, de même devant une réaction inhabituelle telle que l'atteinte rénale, musculaire, articulaire, fièvre, thrombocytopénie...

Elle n'est pas indiquée quand la preuve de l'allergie par les tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques n'a pas été faite. En revanche, elle est fortement indiquée lors de réactions sévères cardio-vasculaires et/ou respiratoires.

Les réactions générales légères font l'objet de controverses selon les auteurs.

Les indications peuvent être résumées dans le tableau suivant d'après Müller [44] :

Type de réaction	Tests diagnostiques TC / IgE	Décision d'une désensibilisation
réaction loco-régionale	+	non
	-	non
réaction générale de légère à modérée (urticaire, angio-œdème)	+	non habituellement (sauf si exposition importante avec réactions répétées)
	-	non
réaction systémique sévère (manifestation cardio-vasculaire et respiratoire)	+	oui
	-	non
réaction inhabituelle	+	non
	-	non

Tableau n° IV-1 : Indications de la désensibilisation

D'autres facteurs peuvent influencer la décision de désensibilisation :

- l'exposition particulièrement élevée chez les apiculteurs, les agriculteurs, les forestiers, les pompiers dénichant les essaims, les couvreurs, les métiers du bâtiment en général

- la fréquence des piqûres

- la capacité à réagir lors d'une nouvelle piqûre et savoir utiliser la trousse d'urgence

- l'aspect psychologique : anxiété, angoisse due à la pathologie et réticence éventuelle du patient devant un traitement long et contraignant

- une bonne compliance du patient au traitement qui durera plusieurs années

- des antécédents médicaux : cardiaque en particulier, un tel patient sera sujet à de plus graves complications suite à un collapsus et à l'utilisation de l'adrénaline et dans ce cas la désensibilisation sera proposée plus facilement.

2.2 – Les cas particuliers

2.2.1 – La femme enceinte [4, 9]

La grossesse n'est pas considérée comme une contre-indication pour la poursuite d'une désensibilisation déjà bien tolérée, toutefois ce traitement ne sera pas débuté pendant la grossesse, car le risque de réaction systémique est maximal pendant le rush et pourrait entraîner un avortement.

2.2.2 – Le sujet âgé

Les réactions allergiques sont habituellement plus sévères que chez l'adulte ou l'enfant, notamment en cas de pathologies cardio-vasculaires et respiratoires sous-jacentes. L'immunothérapie peut être débutée même après 60 ans. Cependant la fonction cardiaque, les tares éventuelles que ce type de patient peut présenter et son traitement doivent être bien étudiés avant de poser l'indication.

2.2.3 – Les patients sous bêta-bloquants

Les β -bloquants augmentent le risque allergique car ils favorisent l'histamino-libération, bloquent le réflexe sympathique déclenché par la baisse de la pression artérielle et diminuent la sensibilité à l'adrénaline.

Les traitements pris par voie orale ou les collyres devront être, dans la mesure du possible, stoppés et substitués, en cas d'accident allergique ou avant la désensibilisation.

Il faut éviter également les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) lors d'une désensibilisation suite à des interférences au niveau du métabolisme des bradykinines et des neuropeptides. Il a été décrit un cas d'angio-œdème lors de l'association désensibilisation / IEC. [16]

2.2.4 – Les apiculteurs [16, 44]

Ils constituent un groupe à haut risque d'allergie au venin d'abeille. Dans plusieurs études, la prévalence a été estimée de 15 à 43 % dans ce groupe contre 0,8 à 5 % dans la population générale.

Une étude réalisée par Bousquet chez 200 apiculteurs montre la relation entre le nombre de piqûres par rapport à la clinique et les tests cutanés. [16]

Chez les patients piqués :

- moins de 25 fois/an, on retrouve une réaction systémique dans 45 % des cas et des tests cutanés positifs

- de 25 à 50 fois/an, 20 % de réactions systémiques avec des tests cutanés positifs

- de 50 à 200 fois/an, 9 % de réactions systémiques toujours avec des tests cutanés positifs

- plus de 200 fois/an, pas de réaction systémique et des tests cutanés négatifs

Pour les patients ayant présentés une réaction systémique, il est proposé une désensibilisation avec des doses d'entretien de 200 µg/mois, car les apiculteurs sont en général piqués par plusieurs abeilles à la fois.

Un test de provocation sera ensuite effectué pour prouver l'efficacité du traitement avant de reprendre son activité.

Si cette piqûre est bien tolérée, la protection devra être poursuivie par l'apiculteur lui-même durant les mois d'été par auto-piqûre par une ou deux abeilles à la fois toutes les semaines ou tout les 15 jours jusqu'en hiver, puis la désensibilisation serait reprise.

Toutefois des précautions comme des vêtements protecteurs et une trousse d'urgence sont essentielles.

2.2.5 – Les enfants [49, 54, 62]

En allergologie pédiatrique, les consultations pour réactions locales ou généralisées après piqûres d'hyménoptères sont fréquentes, mais cette allergie pose moins de problème que chez l'adulte puisque les études effectuées dans les services qui accueillent à la fois enfants et adultes montrent que moins de 20 à 25 % des patients désensibilisés sont des enfants.

Il a été démontré que :

- même en l'absence de désensibilisation, le risque, la fréquence et la sévérité des récurrences est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Tous âges confondus, sans désensibilisation, la fréquence des récurrences est de 50 à 60 % pour les réactions généralisées initiales bénignes, contre 30 % chez l'enfant ; et elle est de 80 à 90 % (tous âges confondus) pour les réactions systémiques sévères initiales contre 50 à 60 % chez l'enfant. Cette plus faible fréquence et sévérité des récurrences chez l'enfant résulte de la fréquence et de la sévérité plus faibles des réactions allergiques initiales.

Chez l'enfant en âge scolaire, la fréquence des réactions initiales générales varie de 0,15 à 0,8 % pour l'abeille mais elle est mal connue pour la guêpe et demeure plus faible que chez l'adulte (0,5 à 0,8 % apidés et vespides confondus).

On estime chez l'enfant, 15 à 20 % de réactions sévères initiales contre 75 à 80 % chez l'adulte.

Et pourtant, l'exposition des enfants n'est pas réduite, elle est au contraire égale sinon plus élevée que chez l'adulte (plus grande activité, curiosité, insouciance, gestualité plus importante qui accroît l'agressivité des insectes...). Mais les principaux facteurs de sévérités retrouvés chez l'adulte sont généralement absents chez l'enfant (maladie chronique cardiovasculaire, broncho-pulmonaire, prise de β -bloquant....).

Les critères d'efficacité de la désensibilisation sont plus fréquents et plus significatifs chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant, les tests cutanés se négativeraient dans 20 à 45 % des cas contre 20 % en moyenne chez l'adulte.

Pour Ponvert [49], la négativation des tests cutanés après 4 à 5 ans de désensibilisation sont rares (10 %) alors qu'on peut noter une nette diminution de la réactivité cutané d'au moins 2 concentrations en IDR dès la deuxième année chez 25 % des enfants minimum.

Pour cette équipe, la désensibilisation est, en général, stoppée chez l'enfant au bout de 4 à 5 ans de doses d'entretien (dose de 100 μ g en général par injection, toutes les 4 semaines pendant les 18 premiers mois puis toutes les 5 semaines pendant 18 mois puis toute les 6 semaines), lorsque les paramètres identiques à l'adulte sont retrouvés :

- négativation des tests cutanés ou diminution supérieure ou égale à 2 dilutions
- diminution nette des IgE spécifiques
- bonne tolérance des injections et des éventuelles repiquères pendant la période d'entretien

Les parents sont informés du caractère transitoire possible de la protection conférée par la désensibilisation, les enfants seront revus tout les 2 à 3 ans pour des bilans.

Une trousse d'urgence est fournie si la désensibilisation est stoppée avant que les critères d'efficacité ne soient remplis et le suivi des enfants se fait alors tout les ans environ.

Toutefois, il faut être prudent car même si en l'absence de désensibilisation, le risque de récidence est plus faible que chez l'adulte, il n'est pas nul, et il existe un faible pourcentage d'enfants qui tolère mal la désensibilisation et pour lesquels elle est peu ou pas efficace pour des raisons encore floues.

Pour le taux des IgG sériques spécifiques, l'étude de Menardo [40bis] montre que l'augmentation du taux est significativement plus important chez l'enfant que chez l'adulte tant pour la guêpe que pour l'abeille.

La tolérance des injections est meilleure chez l'enfant. En effet, la fréquence des réactions systémiques de toutes sévérités varie entre 6 et 28 % chez l'enfant contre 10 à 40 % chez l'adulte ; et 30 à 50 % des réactions sont sévères chez l'adulte contre 13 à 30 % chez l'enfant.

La diminution de la fréquence et de la sévérité des récurrences lors de repiquures accidentelles est plus importante chez l'enfant, témoignant d'une plus grande efficacité de la désensibilisation.

Les résultats de l'étude de Schuberth [58bis] montre que chez les enfants désensibilisés lors de piqûres fortuites : - 83,9 % ne présentent aucune réaction
 - 12,5 % présentent des réactions locales
 - 3,6 % présentent des réactions sévères comparables à la réaction initiale ; aucun cas d'aggravation n'est rapportée.

Les mêmes auteurs ont montré que chez les enfants non désensibilisés :

- 42,6 % ne présentent aucune réaction
- 43,3 % présentent des réactions locales
- 12,7 % présentent une réaction identique à la réaction initiale
- 1,4 % présentent une réaction aggravée par rapport à la réaction initiale.

Toutefois, la faible différence entre les deux groupes d'enfants doit être pondérée par le fait que les enfants désensibilisés avaient en principe présenté des réactions initiales plus sévères que les enfants non désensibilisés.

3 – Le choix des venins [4, 44]

Le choix est guidé par l'histoire clinique, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques.

Il peut être délicat, en effet :

- à l'interrogatoire, l'identification de l'insecte par le patient est souvent peu fiable (insecte non vu / non reconnu), à l'exception de certains groupes comme les apiculteurs et leur famille, les agriculteurs....

- lorsque plusieurs tests aux venins sont positifs, il faut tenir compte d'une éventuelle réaction croisée.

Il existe une importante réaction croisée entre vespula, dolichovespula et vespa ; et plus faible entre vespula et poliste. Elle est également importante entre l'abeille et bourdon.

- si les tests cutanés, biologiques et l'histoire clinique sont concordants, le choix est simple.

- si l'histoire clinique est non concluante et les tests sont positifs à l'abeille et à vespula, c'est l'indication d'une double désensibilisation.

- une réponse positive à plusieurs vespidae fait choisir le venin de vespula qui protège contre le dolichovespula, le vespa crabo et vespula.

- si les tests cutanés et le RAST sont positifs à vespula et poliste, on désensibilise aux 2 venins (surtout dans le midi de la France où les polistes sont fréquemment rencontrés), mais si le patient est dans une zone géographique où la poliste est faiblement représentée, seule une désensibilisation à vespula est conseillée.

- dans le cas de réaction allergique aux piqûres de bourdon, il n'existe pas de venin spécifique, ce qui implique soit l'absence de désensibilisation, soit une désensibilisation à l'abeille. Cette deuxième solution semble plus raisonnable car il existe une forte probabilité de sensibilisation induite après piqûre d'abeille et d'autre part l'existence d'importantes réactions croisées.

- le frelon européen, vespa crabo, est souvent facilement identifié par les patients compte tenu de sa taille imposante, et si l'allergie est prouvée par la clinique et la biologie, la désensibilisation doit être débutée.

4 – Les protocoles d'immunothérapie spécifique [4, 16, 22, 44, 61]

Ils sont variés selon les équipes.

La désensibilisation spécifique aux venins d'hyménoptères se fait par voie sous cutanée.

Elle comporte une première phase de progression des doses jusqu'à la dose dite d'entretien de 100 µg.

Cette première phase est proposée selon des modalités diverses ; les protocoles accélérés entraînent une protection plus rapide que les protocoles lents où la progression des doses se fait toutes les 1 à 2 semaines avec une dose de rappel qui sera atteinte dans plusieurs mois.

Actuellement la tendance est d'utiliser des protocoles rapides qui peuvent aller de quelques heures à quelques jours.

Les différentes techniques proposées, quelques exemples :

- *la désensibilisation ambulatoire classique* à un rythme hebdomadaire de 1 à 3 injections à doses croissantes jusqu'à atteindre une dose de maintenance en 3 à 4 mois. Cette méthode est de moins en moins pratiquée. Elle

présente l'inconvénient d'être longue, moins bien tolérée et peut être moins efficace.

- *la désensibilisation rapide semi-ambulatoire* : le principe est de faire plusieurs injections par jour en consultation hospitalière, sans vraie hospitalisation. On débute à 0,001 µg pour atteindre une dizaine de jours plus tard la dose d'entretien. La tolérance est variable. Certaines séries comportent environ 20 % de réactions générales, d'autres n'en comportent pas.

	doses en µg		doses en µg	
J1 routes les 3 heures	0,001	J3 dans la matinée	30	
	0,01		40	
	0,1		J9	100
	1			
J2 routes les 3 heures	5	Tous les mois	100	
	10			
	20			

Tableau n° IV-2 : Désensibilisation semi ambulatoire

- *la désensibilisation accélérée à 3 jours ½ avec hospitalisation* : elle est fréquemment employée, l'efficacité et la tolérance sont bonnes.

	heures	Doses en µg		heures	Doses en µg
J1	10	0,001	J2	8	4
	10-30	0,002		10	8
	11	0,004		12	10
	11-30	0,008		14	20
	12	0,01		16	40
	12-30	0,02	J3	8	50
	13	0,04		20	50
	13-30	0,08	J4		100
	14	0,1		J6	100
	14-30	0,2		J9	100
	15	0,4		J16	100
	15-30	0,8		J30	100
	16	1		tous les mois	100
	17	2			
18	4				
19	8				

Tableau n° IV-3 : Exemple de Désensibilisation accélérée

- la désensibilisation ultra-rapide : il est proposé des rushs de 6 heures 30 voire 3 heures. Cette technique est de plus en plus utilisée. L'avantage de cette méthode est la rapidité. Elle est toujours en cours d'évaluation.

0	0.00001
1/2 h	0.0001
1 h	0.001
1 h 30	0.01
2 h	0.1
2 h 30	0.5
3 h	1
3 h 30	5
4 h	10
4 h 30	20
5 h	30
5 h 30	60
6 h	100

Tableau n° IV-4 : Rush sur 6 heures :

Une étude faite en 1993 par Birnbaum [5], comprenant 3 protocoles de 3 heures 30, 6 heures et 4 jours avait montré une meilleure tolérance pour le protocole de 3 heures 30 où la dose cumulée au jour J₁ était beaucoup plus faible.

Bien que des réactions tardives n'aient pas été observées, on conseille aux patients de Marseille de rester la nuit suivant la désensibilisation à l'hôpital.

Cette même équipe a réévalué sur 2 ans, de 1994 à 1996, le pourcentage des incidents lors du protocole de 3 heures 30 et leur nature en fonction de la réaction initiale (56 patients allergiques à abeille et 118 à vespula ont été évalués).

L'ensemble des réactions secondaires observées à J₁, J₂ et J₄₅ est de 14,9 % et se répartie entre 41 % pour l'abeille et 35 % pour vespula. Ces réactions surviennent pour 92,3 % au jour J₁.

Ces accidents sont de faible gravité mais le risque est plus important avec le venin d'abeille surtout si la réaction initiale était de stade IV. De plus, on note un faible pourcentage de réactions sévères lors de ce protocole de 3 heures 30.

Dans les différentes études retrouvées dans la littérature, il a été constaté un plus grand nombre de réactions systémiques au venin d'abeille plutôt qu'au venin de vespula.

D'après l'étude de Brehler et al. [12] concernant les comparaisons de protocoles de 7 à 9 jours et ceux de 2 jours, il a été démontré que l'incidence et la sévérité des réactions systémiques diminuait avec le protocole court de 2 jours. Sur 1055 patients allergiques aux venins d'hyménoptères, 3 groupes ont été effectués avec 20 injections de 7 à 9 jours, 10 à 14 injections de 3 à 6 jours et 9 injections en 2 jours. Aucune réaction sévère n'a été observée dans les 3 groupes. Des réactions systémiques modérées ont été traitées chez 7,1 % des patients oralement, 2,9 % des patients avec des anti-histaminiques IV et 0,8 % avec injection de corticoïdes.

L'incidence des réactions systémiques diminue de façon significative entre les 3 groupes :

- 22,4 % pour le groupe 1
- 13,7 % pour le groupe 2
- 10,7 % pour le groupe 3

Des réactions retardées ont été observées chez 3 patients (entre 10 et 14 heure après la dernière injection) avec tachycardie, HTA et frissons ; ce qui conduit à garder les patients hospitalisés jusqu'à la matinée du 3^{ème} jour après le début des injections.

5 – Les doses d'entretien [4, 61]

La dose généralement recommandée est de 100 µg, correspondant environ à 2 piqûres d'abeille et certainement plus de piqûres de vespula. Golden a démontré qu'une dose de rappel de 100 µg de venin induit une meilleure protection qu'une dose de 50 µg. Pour les apiculteurs, les doses d'entretien de 200 µg seraient recommandées car ils sont piqués le plus souvent par plusieurs abeilles en même temps.

L'espacement entre les doses d'entretien est pour la majorité des équipes évalué entre 4 à 6 semaines. D'autres comme Goldberg propose un espacement des doses d'entretien de 3 mois pour des patients allergiques à l'abeille.

6 – Les effets secondaires [4, 5, 42, 44]

Les réactions allergiques immédiates surviennent le plus souvent durant la première phase d'augmentation des doses et en particulier entre les 20 et 50 µg de venin injecté.

Des réactions locales étendues ont été décrites chez 25 à 100 % des patients selon les auteurs et des réactions systémiques chez 5 à 35 % des patients.

Il apparaît que le venin d'abeille entraîne plus de réactions systémiques que celui de la guêpe (13 % contre 2 %) et les protocoles de rush induisent plus de réactions que les protocoles lents classiques, sauf pour les venins de guêpe.

A l'exception de l'ultra-rush de 3 heures 30 avec seulement 7 % de réactions systémiques contre 28 % pour les rushs de 6 heures et de 4 jours.

L'expression clinique de ces réactions est identique à celle des réactions initiales allergiques.

Le délai d'apparition de la réaction varie de 3 à 30 minutes après l'injection. La surveillance du patient est essentielle après chaque injection, par conséquent, on surveillera le patient 3 heures après l'injection lors de la phase d'ascension des doses et 30 minutes après l'injection lors des doses d'entretien.

Dans les effets indésirables, on retrouve des céphalées, asthénie, HTA, douleurs musculaires et articulaires, rhinite, bronchospasme....

Cependant des signes cliniques tels que : arthralgie, céphalée, myalgie et l'albuminurie évoquent la présence d'immuns complexes.

Les effets à long terme de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères ont été évoqués. Pour le venin d'abeille, il n'en a pas été décrit si on se réfère à l'exposition continue des apiculteurs.

Pour les venins de vespides, qui diffèrent sur le plan pharmacologique, un risque faible même minime ne peut être exclu.

Mais pour l'instant, aucune formation d'immun complexe n'a été détecté dans le sérum des patients traités avec ces venins.

7 – Conduite à tenir et prévention face aux effets secondaires de la désensibilisation

• Certaines réactions nécessitent un traitement spécifique. Ainsi, pour les réactions locales étendues qui persistent au delà de 48-72 heures, on propose un traitement par anti-histaminique ; s'il s'avère inefficace, le recours aux corticoïdes oraux ou par voie parentérale est logique.

Pour les réactions systémiques, le traitement est identique à celui des manifestations lors des piqûres.

La poursuite du protocole dépend de la clinique :

- en cas de réactions locales étendues modérées : pas de modification
- en cas de réactions locales sévères : certaines équipes n'augmentent pas la dose suivante, certaines poursuivent la progression des doses
- en cas de réactions systémiques : diminution de la dose de la prochaine injection en revenant à la dose antérieure (de celle mal tolérée) ou diminution de 30 à 50 % de la dose suivante.

Si des réactions retardées apparaissent, il s'agit d'une indication à stopper la désensibilisation.

- En prévention, les patients hospitalisés pour un rush en milieu hospitalier se voient poser une voie veineuse et administrer une prémédication anti-histaminique, avec surveillance du pouls, de la tension artérielle avant et après chaque injection. Un matériel de réanimation doit être disponible à proximité.

L'injection se fait en sous cutanée stricte pendant une minute environ, en vérifiant par des aspirations répétées qu'un vaisseau n'est pas atteint, sur la face externe du bras.

Dans une étude contre placebo [2], l'efficacité de la terfénaire a été prouvée (à la dose de 120 mg bi-quotidienne) dans la prévention des réactions locales étendues, de même que pour l'angioedème, l'urticaire et le prurit mais pas dans la survenue des manifestations cardiovasculaires et respiratoires.

Dans une autre étude contre placebo menée par Reiners et Müller [55], l'utilité de la fexofénadine (TELFEST[®] à 180 mg) a été démontrée pour réduire les réactions locales et les symptômes systémiques comme l'angioedème .

D'autres techniques sont utilisées pour diminuer les effets secondaires, comme l'utilisation de venins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium [11, 16, 43, 44] ce qui permet d'augmenter les intervalles de 6 semaines sans réduire l'efficacité du traitement. Mais il n'est pas certain que l'allergène soit réparti de façon uniforme, ce qui implique le risque d'administration irrégulière d'allergènes.

L'utilisation de venin d'abeille chimiquement modifié en le couplant avec du monométhoxy polyéthylène glycol qui diminue l'allergénicité en maintenant son immunogénicité , entraîne moins d'effet secondaire mais semble moins efficace car les réactions seraient plus fréquentes et sévères lors de nouvelles piqûres, malgré une réponse avec les IgG similaires au venin d'abeille natif.

8 – L'efficacité de la désensibilisation

8.1 – La tolérance des nouvelles piqûres

L'efficacité de la désensibilisation est révélée par la bonne tolérance du patient lors d'une ré-exposition aux piqûres (repiqûres spontanées accidentelles ou tests de provocation à l'hôpital qui ne sont pas pratiqués en France) et la survenue éventuelle de réactions systémiques. Le tableau ci-dessous montre le résultat des études où des patients ont eu un test de provocation à la phase d'entretien.

Tableau n° IV-5 : Fréquence des réactions lors des repiqûres en cours de traitement selon les différents auteurs (d'après[16, 44])

Auteur	Venin utilisé	Nombre de patients	Piqûres provoquées		Piqûres spontanées		
			Nbre de piqûres	% de réactions systémiques par piqûre	Nombre de patients	Nombre de piqûres	% de réactions systémiques par piqûre
Gillman	Abeille	18	18	22 %			
Golden	Guêpe	147	147	3 %			
Müller	Abeille	148	148	23 %			
Müller	Guêpe	57	57	9 %			
Przybilla	Abeille et vespula	157	157	20 %			
Mosbech	Guêpe	19	19	0 %			
Graft	Abeille et/ou guêpe	204			71	173	0,3 %
Malling	Guêpe	25	20	20 %			
Golden	Abeille et/ou vespula	109		7,5 %			5 %
Herman	Abeille et/ou vespula	32			32	12	0 %

Plus de 90 % des patients allergiques aux venins de vespides sont protégés contre seulement 75 à 80 % pour le venin d'abeille. [4]

Le reste des patients a présenté le plus souvent des réactions systémiques mineures, ce qui suppose tout au moins une protection partielle, mais des réactions systémiques sévères ont toutefois été rapportées de façon occasionnelle et celles-ci interviennent plus souvent chez des patients allergiques au venin d'abeille que de vespides.

Les critères retenus pour suivre l'évolution de la désensibilisation sont :

- les tests cutanés
- le dosage des IgE spécifiques, des IgG4 spécifiques
- in vivo : la tolérance des nouvelles piqûres.

8.2 – L'évolution des tests cutanés [10, 38, 61]

La désensibilisation induit une diminution progressive de la réactivité cutanée.

La négativation ou l'atténuation des tests cutanés semble le critère le plus fiable pour suivre la désensibilisation (3^{ème} table ronde consacrée à l'allergie aux venins d'hyménoptères).

Mais ces tests se négativent rarement avant 3 ans de désensibilisation.

La diminution de la réactivité cutanée est précoce au cours de la désensibilisation selon les auteurs et cela est observable 6 semaines après le rush.

Mais la fréquence de la négativation des tests cutanés après 3 à 5 ans est difficile à déterminer : - pour Graft et al. : 45 % des enfants désensibilisés ont un test cutané négatif après 3 à 5 ans

- pour Thurnheer et al. : négativation des tests cutanés chez l'adulte dans 28 % des cas après 3 ans
- Tscopoulos et al : dans 31 % des cas à 2 ans
- Michel et al. : 54 % pour la guêpe et 30,5 % pour l'abeille.

Il faut noter que les tests cutanés se négativent plus rapidement chez le sujet allergique à la guêpe qu'à l'abeille, d'autre part plus le patient est sensible avant la désensibilisation et moins vite les tests cutanés se négativent.

- Kanny et al. montre une disparition significative de la réactivité cutané ($< 10^{-1}$ µg/ml) dans 15 % au cours de la première année et de 50 % des cas dans un délai de 2 à 5 ans.

- Pour Bousquet et al. [10] : 1 an après le début du traitement, les tests cutanés sont négatifs pour 19 % des patients allergiques aux venins d'abeille et pour 35 % des patients allergiques aux venins de guêpes.

A 3 ans, le pourcentage augmente à 30,5 % pour le venin d'abeille et à 54 % pour le venin de guêpes (dans le cas de cette rapide et importante négativation des tests cutanés, la dose de maintien est de 200 µg/mois).

8.3 – L'évolution des IgE spécifiques [38]

Les IgE spécifiques diminuent plus rapidement que les tests cutanés, tout comme les tests pour la vespula déclinent plus rapidement que ceux pour l'abeille.

Au début de la désensibilisation, on note généralement une stabilité ou une augmentation des anticorps allergiques quelque soit le protocole ou le venin utilisé, puis une diminution progressive du taux qui peut se négativer secondairement .

Bousquet et al. précisent que cette décroissance intervient à partir d'une dose cumulée de 1000 µg.

Müller et al. montrent qu'après 1 an de désensibilisation, le taux d'IgE spécifique ne s'est pas modifié de façon significative, de même que Kanny et al.

Leur taux augmente dans les trois premiers mois de désensibilisation puis retrouve un chiffre normal après 12 à 18 mois de traitement dans 75 % des cas (Molkou et Pinon).

La diminution devient significative après 3 ans de désensibilisation selon de nombreux auteurs.

8.4 – L'évolution des IgG4 [38, 49, 61]

Dans la plupart des cas, le taux d'IgG4 croît assez rapidement pour atteindre son maximum vers le 4^{ème} mois suivi d'une phase en plateau puis chute notamment après l'arrêt de la désensibilisation.

Selon Bousquet et Golden, les IgG4 auraient un rôle protecteur dans l'allergie au venin d'hyménoptère et il y aurait un taux protecteur d' IgG.

Selon Kanny et al., il n'existe pas de parallélisme étroit entre le taux d'IgG4 et la protection conférée par la désensibilisation : de nombreux patients sont protégés comme le montre un test de provocation mais ils ne possèdent qu'un taux faible d'IgG4 alors que

d'autres au contraire ont un taux élevé d'IgG4 et ne sont pas protégés, d'où l'intérêt du test de Maunsell dans l'évaluation de l'efficacité de la désensibilisation.

Un travail de l'équipe de Müller montre une absence de corrélation entre le taux des IgG4 et la protection obtenue chez 56 patients allergiques aux abeilles.

8.5 – Le test de Maunsell [38]

Il n'est pas utilisable en pratique courante. Il apporte une information sur le pouvoir bloquant du sérum, ceci est intéressant, notamment au delà de 3 ans lorsqu'il reste positif alors que parallèlement le taux d' IgG4 baisse.

Ce test (ou Patient's self test) a pour but de mettre en évidence des anti-corps bloquants au niveau du sérum du patient, soit avant la désensibilisation, soit créés après la désensibilisation.

Un prélèvement de sang est effectué avant la désensibilisation, puis 3 mois après le début, puis 9 mois après, enfin tous les ans. Le sérum obtenu par centrifugation est utilisé immédiatement ou congelé, puis 14 à 24 heures avant la réalisation du test l'extrait de venin et le sérum sont incubés à partie égale, à température ambiante. On débute ensuite des IDR avec le mélange venin/sérum à la concentration de venin d'hyménoptère à laquelle le patient a réagi avant la désensibilisation. On pratique des IDR dans le dos en 2 colonnes avec le venin isolé et le mélange toutes les 10 minutes jusqu'à la concentration entraînant une réaction locale (on peut aller jusqu'à 10 µg/ml si besoin).

On peut ainsi évaluer le pouvoir bloquant du sérum par comparaison entre le seuil de réactivité cutané au venin seul et le seuil de réactivité au mélange venin/sérum. Il est exprimé en gain de dilution.

9 – La durée de la désensibilisation [29, 44, 53]

Le problème de la durée de désensibilisation a été étudié dans différents travaux. Des publications ont montré que des patients qui ont stoppé leur désensibilisation de leur propre initiative après une durée de 1 ou 2 ans courraient des risques relativement élevés de réaction lors d'une nouvelle piqûre.

Depuis les années 1980, classiquement, un minimum de 3 à 5 ans est recommandé pour les désensibilisations aux venins d'hyménoptères, la supériorité de cette durée de désensibilisation a été démontrée par rapport à une durée de 2 ans préconisée auparavant.

Dans une série d'études prospectives, des patients désensibilisés pendant au moins 3 ans ont été réexposés volontairement aux piqûres d'hyménoptères 1 ou 2 ans après l'arrêt de la désensibilisation (test de provocation) ; celles-ci ont démontré que la majorité des patients étaient toujours protégés, et que les quelques réactions systémiques étaient toujours légères. Les résultats sont plus favorables chez les enfants que chez les adultes, chez les allergiques à la guêpe qu'à l'abeille. Les réactions allergiques, lors de la désensibilisation, sont associées à un risque de rechute de l'allergie clinique et enfin les tests diagnostiques effectués à l'arrêt (IgE, IDR, IgG) n'ont une valeur prédictive que très limitée.

Seuls un test cutané négatif et l'absence d'IgE spécifique pourraient prédire une protection permanente.

Authors	Criteria for stopping	Reexposure after stopping		
		After years	No. patients	No. with reaction
<i>First exposure after stopping</i>				
Urbanek et al. (113)	Strong decrease of venom-specific IgE	1	29	1 (3)
Randolph & Reisman (94)	Negative RAST	2-5	24	2 (8)
Golden et al. (36)	> 5 years of VIT	1	29	0
Müller et al. (81)	> 3 years of VIT	1	86	15 (17)
Haugaard et al. (44)	> 3 years of VIT	2	25	0
<i>Repeated exposure after stopping</i>				
Urbanek et al. (113)	Strong decrease of venom-specific IgE	2	14	2 (14)
Golden et al. (36)	> 5 years of VIT	2-5	87	10 (11)

Tableau n° IV-6 : Durée de la désensibilisation et fréquence des réactions [44]

Dans l'étude de Müller et al. [44bis], 322 patients ont été désensibilisés pendant au moins 3 ans, 200 ont été repiqués 1 à 7 ans après l'arrêt de la désensibilisation, 12,5% ont développé une réaction généralisée. Les rechutes ont été plus fréquentes :

- chez l'allergique à l'abeille que chez l'allergique à la guêpe (16% contre 7,5%)
- chez l'adulte que chez l'enfant (13% contre 8%)
- en présence d'une réaction systémique sévère (cardiovasculaire) qu'en présence d'une réaction cutanéomuqueuse (13% contre 6%)

- après une durée de traitement inférieure à 4 ans qu'après une durée de plus de 4 ans (18% contre 5%). La moitié des rechutes furent observées dès la première piqûre après l'arrêt de la désensibilisation.

Golden et al.[25] ont montré que la désensibilisation aux venins d'hyménoptères (pour vespula et mélange de guêpes), chez l'adulte, peut être arrêtée après 5 à 6 ans de traitement avec un risque résiduel de 5 à 10% de présenter une nouvelle réaction systémique, les facteurs de risques devant inclure l'historique des réactions systémiques pendant la désensibilisation, la persistance de tests cutanés fortement positifs et la sévérité de la réaction initiale avant traitement.

Pour les sujets à plus faible risque, comme les enfants ou les adultes avec des réactions initiales essentiellement cutanées, une durée de 3 ans a été envisagée par Reisman et Keating.

Birnbaum et Vervloet [4] proposent un arrêt de la désensibilisation après 3 ans quant les tests cutanés et les RAST aux venins sont négatifs. Si les tests cutanés et sanguins restent positifs une extension à 5 ans est recommandée. Au delà de 5 ans, quand les résultats des tests montrent une nette diminution par rapport au bilan initial, l'immunothérapie peut être stoppée, notamment lorsqu'il s'agit de venin de guêpe. Lorsque le bilan biologique est fortement positif, certains éléments sont à discuter. En effet, il existe de nombreux facteurs de risque connus à l'arrêt du traitement comme :

- la sévérité de la réaction initiale (stades III et IV) : les patients ont plus de risque de refaire une réaction générale après l'arrêt du traitement, aussi pour eux une diminution des tests cutanés et des RAST ou une négativation est nécessaire pour envisager l'arrêt.

- une réaction sévère pendant la désensibilisation ou secondaire à une repiqûre : l'arrêt se fera quand les tests cutanés et RAST seront négatifs.

- l'importance de la réaction plus sévère à l'abeille, qui pousse certains auteurs à réaliser des tests de provocation avant l'arrêt de la désensibilisation pour les patients allergiques à l'abeille.

- d'autres facteurs tels que le degré d'exposition, l'activité professionnelle, la qualité de vie, le profil psychologique du patient doivent également être pris en compte.

A noter encore, une étude rétrospective portant sur 1511 patients (Troisième Table Ronde de 1995) [61] dans laquelle la majorité des désensibilisations ont été à vespula, (les doubles désensibilisations guêpe/abeille ne représentent que 1/5 des désensibilisations). Sur 875 repiqûres en cours de traitement, il y a seulement 5% de réactions générales qui sont dans la grande majorité de type I et II dans la classification de Müller. La durée de la désensibilisation a été :

- inférieure à 3 ans dans 361 cas,
- comprise entre 3 et 5 ans dans 564 cas,
- supérieure à 5 ans dans 546 cas,
- indéterminée dans 40 cas.

Enfin en ce qui concerne les désensibilisations relativement longues, une étude de Golden et al.[28] a montré que le risque de réaction systémique, après l'arrêt d'une désensibilisation ayant duré 10 ans, est inchangé par rapport à une désensibilisation de 5 ans. Ce risque ne semble pas diminuer avec le temps, contrairement à la baisse progressive des marqueurs immunologiques (tests cutanés et IgE spécifiques).

Dans tous les cas une trousse d'urgence sera prescrite à l'arrêt de la désensibilisation .

10 – Critères d'arrêt [27, 29]

Ils ont été évoqués dans le paragraphe précédent. Même s'ils peuvent différer selon les équipes médicales, ils s'appuient en général sur :

- la sévérité de l'accident initial,
- la négatation ou la diminution des tests cutanés et des RAST,
- la bonne tolérance des nouvelles piqûres spontanées ou provoquées,
- la bonne tolérance de la désensibilisation.

Quelques soient les auteurs, une négatation isolée des tests cutanés n'est pas un critère d'arrêt de la désensibilisation. Il est nécessaire d'y adjoindre une durée de traitement d'au moins 3 ans et la négatation des IgE spécifiques. L'association de plusieurs critères apparaît indispensable : tests cutanés, durée de traitement, tolérance...

L'inefficacité d'une désensibilisation maintenue 5 ans et affirmée par la survenue d'un choc anaphylactique lors d'une repiqûre spontanée peut être une indication à l'arrêt , et il n'existe alors que la trousse d'urgence comme solution de remplacement [61].

Golden en 1989, propose de réaliser des tests de provocation chaque année ou tous les 2 ans et d'y associer l'évolution des IgE spécifiques. Herman en 1990, confirme l'arrêt de la désensibilisation lorsqu'un test de provocation est négatif chez un patient ayant des tests cutanés négatifs, des IgE basses et dont le traitement a duré au moins 5 ans ; il revendique l'absence de réaction systémique en cours de traitement et après une piqûre accidentelle comme un critère d'arrêt de la désensibilisation.[16]

11 – Devenir après l'arrêt de la désensibilisation

Les modalités de suivi après l'arrêt du traitement ne sont pas les mêmes selon les auteurs, il n'y a pas de critères nettement définis comme pour le bilan initial. En général, un bilan est effectué 6 mois après l'arrêt, puis tous les ans ou tous les deux ans, il porte sur les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et des IgG4, la tolérance des éventuelles repiquères. Pendant et même après l'arrêt de la désensibilisation, les patients doivent avertir l'allergologue qui les suit de tout changement de leur état de santé ou de thérapeutique.

Quelques cas de réactions fatales ou de réactions anaphylactiques graves, après l'arrêt de la désensibilisation, ont été rapportés. Les facteurs de risque de telles réactions sont les suivants :

- allergie aux piqûres d'abeilles
- désensibilisation de moins de 5 ans
- patient âgé
- sévérité de la réaction initiale avant la désensibilisation
- réaction systémique durant la désensibilisation
- mastocytose
- traitement par β -bloquants, par IEC...
- dose d'entretien < 100 μ g
- injections non régulièrement soutenues.

Les données de la littérature montrent que 19 à 39 % des patients allergiques aux venins d'hyménoptères feront une réaction systémique après repiquère en l'absence de traitement spécifique ; alors que les patients désensibilisés pendant au moins 3 à 5 ans feront une réaction systémique lors d'une repiquère dans moins de 10 % des cas.

Nous avons retrouvé dans la littérature des cas de décès, lors de repiquères, après l'arrêt de la désensibilisation :

- deux cas de réactions anaphylactiques mortelles [45], après piqûre de vespula, ont été rapportés chez des patients atteints de *mastocytose* et désensibilisés aux venins d'hyménoptères. Le premier patient avait parfaitement bien toléré la désensibilisation (durée de 5 ans) au venin de guêpe, alors que pour le second, la désensibilisation avait été mal tolérée et interrompue (durée de 2 ans ½). Le diagnostic de mastocytose a été fait dans les 2

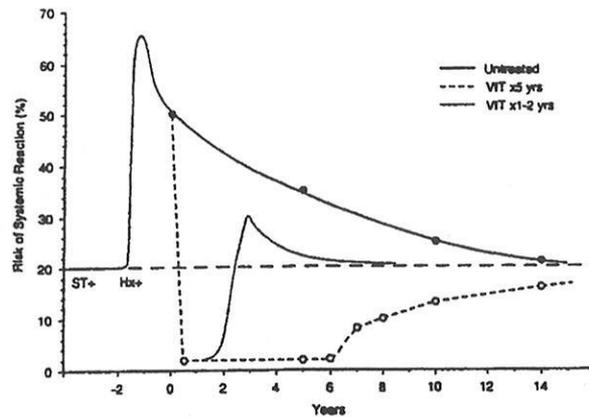
cas après l'arrêt de l'immunothérapie, sur l'apparition de lésions cutanées à type d'urticaire pigmentaire confirmées par des biopsies cutanées et des taux élevés de méthylhistamine urinaire. Ces 2 patients n'avaient pas d'autre facteur de risque et étaient relativement jeunes (43 et 45 ans), un stylo d'adrénaline leur était prescrit, seul un patient l'a utilisé.

- un cas de décès après piqûre d'hyménoptère [26], 9 ans après l'arrêt de la désensibilisation a été décrit, chez un agriculteur désensibilisé pendant 4 ans et 3 mois au venin d'abeille. Durant la désensibilisation il a été piqué par une abeille et a bien toléré la piqûre. Repiqué à l'âge de 72 ans, soit 9 ans après l'arrêt du traitement, il succombe malgré la réanimation. Ce patient avait 4 facteurs de risque : moins de 5 ans d'immunothérapie, âge avancé, allergie à l'abeille, sévérité de la réaction initiale ; nous ne connaissons pas son traitement éventuel, ni les doses d'entretien réalisées ainsi que la régularité des injections.

Il faut rester prudent et informer les patients des risques faibles, mais toujours présents, lors des repiqûres et de l'importance des mesures préventives. En effet, il existe un risque de réaction systémique, d'environ 5 à 10 % par piqûre, après l'arrêt de la désensibilisation, même 10 à 20 ans après, même en présence de tests cutanés négatifs, et la seule façon d'avoir un très faible risque (< à 2 %) serait de continuer la désensibilisation à vie chez les patients à haut risque.

Golden et al. [28] le montrent bien dans leur étude comprenant 194 patients, ils concluent que le risque de réaction systémique après une repiqûre, chez des patients désensibilisés 5 ans ou plus, varie de 5 à 15 %, dans les 5 à 10 ans après l'arrêt de la désensibilisation. Le risque de réaction systémique ne semble pas diminuer avec le temps, contrairement à la diminution progressive des marqueurs immunologiques (tests cutanés et IgE spécifiques). Les tests cutanés ne permettent pas de prédire le risque de réaction systémique quand la désensibilisation est terminée après 5 ans ou plus ; des réactions systémiques parfois sévères sont survenues chez des patients avec des tests cutanés négatifs, les IgE spécifiques étaient encore détectables chez ces patients.

La figure suivante [28] illustre le risque de réaction systémique lors d'une repiqûre chez des patients non désensibilisés (évolution naturelle de l'allergie au venin d'hyménoptère), et chez des patients désensibilisés.

Figure n° IV-1 :

Natural history of insect sting allergy showing the risk of systemic reaction to a sting in untreated patients (*solid line*) and in patients who received venom immunotherapy (*dashed lines*) for a duration of either 1 to 2 years or for a mean of 6 years.

On peut ainsi noter que chez les adultes non désensibilisés, le risque d'une nouvelle réaction systémique est de 50 à 70 % dans un délai très proche de la réaction initiale, ce risque chute pour atteindre ensuite 20 % environ après 10 à 20 ans. Le bénéfice de la désensibilisation est de réduire rapidement le risque à seulement 1 à 2 % durant les années pendant lesquelles le risque est majeur sans traitement. Toutefois, lorsque la désensibilisation est poursuivie 5 ans, ce bénéfice se perd 10 ans plus tard quand le risque devient quasiment identique à celui qu'il aurait été après 10 à 15 ans sans traitement ; le seul moyen pour conserver un risque inférieur à 2 % serait de poursuivre la désensibilisation à vie.

ETUDE DE 108 PATIENTS
DESENSIBILISES AUX
VENINS
D'HYMENOPTERES

V - ETUDE DE 108 PATIENTS ALLERGIQUES AUX VENINS D'HYMENOPTERES : AU COURS ET APRES L'IMMUNOTHERAPIE

1 - Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective porte sur 108 patients ayant été désensibilisés aux venins d'hyménoptères.

Ces patients ont débutés leur désensibilisation entre 1982 et 1999 dans le service de pathologie respiratoire de l'hôpital du Cluzeau à Limoges. Le dernier patient inclus dans cette étude a terminé sa désensibilisation au cours du premier trimestre 2001.

a) *Le recueil des données*, concernant le déroulement de la désensibilisation, comprenant :

- l'âge,
- le sexe,
- les antécédents allergiques,
- la profession,
- le stade clinique établi à l'aide de la classification de Müller (le stade supérieur a été choisi en cas de tableaux cliniques limites),
- le venin utilisé pour l'immunothérapie,
- l'évolution des IDR et des IgE spécifiques entre le bilan initial et le bilan à 5 ans,
- les IgG4,
- la durée de la désensibilisation,
- la tolérance des injections ainsi que celle des éventuelles repiquères spontanées au cours du traitement,
- l'existence d'un suivi après l'arrêt de la désensibilisation (qui concernera seulement 31 patients),

a été synthétisé dans les tableaux suivants. Afin de respecter l'anonymat des patients, ces derniers ont été désignés par un chiffre de 1 à 108.

Tableau n° V-1 : Synthèse de la désensibilisation des 108 patients.

<u>Patients</u> <u>n°</u>	<u>SEXE</u>	<u>AGE</u>	<u>Atopie</u>	<u>Profession</u>	<u>STADE</u> <u>selon</u> <u>Müller</u>	<u>Venin(s)</u>	<u>Evolution</u> <u>IDR</u> <u>0→5 ANS</u>	<u>Evolution</u> <u>IGE</u> <u>0→5 ANS</u>	<u>IgG</u> <u>5 ANS</u>	<u>Durée</u> <u>Ans</u>	<u>Tolérance</u>	<u>PIQUES</u> <u>Pendant</u> <u>DS ?</u>	<u>SUIVI</u> <u>POST DS</u>
1	M	26	asthme	Pompier bénévole	3	V	⊖ → 10 ⁻¹	2→2	51%	9	+	O→réaction locale étendue	N
2	M	41	-		4	V	10 ⁻¹ → ⊖	1→0	36%	6	+	O→RAS	N
3	M	25		Vendeur	3	P	10 ⁻² → ⊖	0→0	?	6	+	O→RAS	N
4	M	40			4	V	10 ⁻⁴ → ?	0→?	?	?	+	?	?
5	M	35	-		2	V	? → ⊖	5→2	?	6	+	N	N
6	F	27	Rhinite DS 5 ans pneumallergènes		4	V	10 ⁻³ → ⊖	2→0	?	5	-	O→RAS	N
7	M	34	-	Ruches loisirs	3	A	10 ⁻⁴ → ⊖	3→1	7,93	5	+	O→locale étendue	N
8	M	43			4	F	10 ⁻² → ⊖	1→0	5,94	5	+	O→RAS	O
9	M*	70	-		3	F	10 ⁻¹ → ⊖	2→0	30%	5	+	N	O
10	M	38	-	DDE + VTT	4	V	10 ⁻³ → 10 ⁻¹	2→0	12,75	5	+	O→locale étendue	O
11	M	44	-	Agt SNCF	4	P	10 ⁻⁴ → ⊖	1→0	13%	9	+	N	O
12	F*	42	-	ouvrière	2	V	10 ⁻¹ → 10 ⁻¹	0→0	8,3	6	+	O→RAS	N
13	M*	40	eczéma conjonctivite	agriculteur	4	V	⊖ → ⊖	2→3	10	6	+	O→RAS	N
14	F	66			?	A	? → 10 ⁻¹	?→2	?	5	?	O→RAS	N
15	F	24	pneumallergènes		3	V	10 ⁻⁵ → 10 ⁻¹	3→1	8,77	5	?	?	N
16	F	46	-	cantinière	4	V	10 ⁻³ → 10 ⁻³	?→2	52%	6	+	N	N
17	M	30	DS acariens rhinite+asthme		3	V	10 ⁻² → ?	3→?	?	1	tblés dig asthénie oedème	N	N
18	M	20	-	étudiant	2	V	10 ⁻² → ⊖	?→0	10,9	5	+	N	N

19	M	30	pénicillines		3	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	$2 \rightarrow 2$	28,1	3 1/2	myopathie	N	N
20	M	40	-		4	V	$\ominus \rightarrow \ominus$	$1 \rightarrow 0$	102%	5	+	N	O
21	M	37	-		4	P	? $\rightarrow \ominus$	$2 \rightarrow 0$	23%	6	+	N	O
22	M*	29	-	agriculteur	4	V + P	$++ \rightarrow \ominus$	$V0 \rightarrow 1$ $P0 \rightarrow 0$	18	5	+	O \rightarrow RAS	O
23	M	25			?	P	$+ \rightarrow \ominus$	$? \rightarrow 0$	10,04	5	+	N	N
24	M	33	-		2	F 2 ans puis V 4 ans	$V:10^{-4} \rightarrow \ominus$ $F:10^{-5} \rightarrow \ominus$	$V3 \rightarrow 2$	121%	6	+	O \rightarrow RAS	N
25	M	23	-		2	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 3$	33	6	+	N	N
26	M*	61	Asthme BPCO	agriculteur	1	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-3}$	$2 \rightarrow 3$	13,8	6	+	N	N
27	M	45	-	agriculteur	2	V + P	$P:10^{-5} \rightarrow \ominus$ $V: \ominus \rightarrow \ominus$	$0 \rightarrow 0$ $2 \rightarrow 0$	48%	6	Crise HTA rush	O \rightarrow RAS	N
28	F	40	-	sans	2	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	$? \rightarrow 0$	52%	6	oedème bras	O \rightarrow RAS	O
29	M	50		Agent EDF	4	V + A	$\ominus \rightarrow \ominus$	$A? \rightarrow 0$ $V? \rightarrow 2$	219% 69%	5	+	N	O
30	F	37	-	secrétaire	2	P	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	$0 \rightarrow 0$	23%	5	+	N	O
31	M	65	-	Commercial retraité	3	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-1}$	$2 \rightarrow 2$	22%	5	+	N	O
32	M	32	asthme pneumallergènes	enseignant	2	V	$10^{-1} \rightarrow \ominus$	$2 \rightarrow 2$	9,8	5	+	N	N
33	F	40			4	V	$\ominus \rightarrow \ominus$	$2 \rightarrow 1$?	5	+	O \rightarrow stade I	O
34	M	45	-	agriculteur	1	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-1}$	$2 \rightarrow 1$	307%	7	+	N	N
35	M	40	sinusites		1	V	$10^{-4} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 1$	43,6	5	+	N	O
36	F	59	Conjonctivites allergiques		?	V	$+ \rightarrow \ominus$ (3 ans)	$? \rightarrow 0$	13,7	5	+	O \rightarrow RAS	N
37	F	41		Mari apiculteur	2	A	$10^{-3} \rightarrow 10^{-4}$	$4 \rightarrow 0$	70%	10	Malaise 3e jour	N	O

38	M	39	-		3	A	$10^{-1} \rightarrow \ominus$	3 → 1	66%	5	+	N	O
39	M	58	-		2	V	$10^{-1} \rightarrow \ominus$	1 → 0	5,2	5	Gène respiratoire	O → RAS	O
40	F	47	-		1	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-1}$ (3ans)	3 → 1	165%	5	?	?	N
41	F	24	Aliment métaux	agricultrice ruches	2	A	$10^{-2} \rightarrow 10^{-3}$	2 → 2	17,7	9	grossesse	N	N
42	M	35	-		4	V	$10^{-4} \rightarrow 10^{-1}$ (11ans)	4 → 2	102%	11	+	?	O
43	M	56	asthme BPCO		3	V	$10^{-1} \rightarrow ?$	3 → ?	?	5	?	?	N
44	F*	35	-		4	V+A	V: $\ominus \rightarrow \ominus$ A: $\ominus \rightarrow 10^{-1}$	1 → 0 2 → 1	15% 93%	5 7	Malaise hypotA	O → RAS	O N
45	M	22	Rhino-conjonct. Pollinose		3	V	$10^{-5} \rightarrow \ominus$? → 1	8,9	5	+	O → RAS	N
46	M	32	Latex Penglobe Éczema Rhinite	Pompier bénévole	2	V	$10^{-5} \rightarrow 10^{-1}$	2 → 2	5,11	5	Réaction locale	N	O
47	M*	59	Chêne vert	magasinier	3	P	$10^{-2} \rightarrow 10^{-1}$	2 → 0	22,2	5	Œdème local	N	N
48	F	37	bactrim		2	V	$10^{-5} \rightarrow 10^{-1}$	3 → 2	30,25	5	+	N	O
49	M*	66	-	Retraité EDF	2	V	$10^{-1} \rightarrow \ominus$	2 → 0	18,4	5	+	O → RAS	N
50	M	57	-	Entretien HLM	2	V	$10^{-1} \rightarrow ?$	3 → ?	?	2	?	?	N
51	M	58	-		2	V	$10^{-2} \rightarrow ?$	4 → ?	?	5	+	O → RAS	N
52	M	54	Aspirine Ains		4	V	$10^{-2} \rightarrow \ominus$ (8 ans)	4 → 5	95%	11	+	O → RAS	N
53	M*	70	-		4	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	2 → 2	7,56	5	+	N	N
54	M	56	-		2	V	$10^{-2} \rightarrow \ominus$ (4 ans)	0 → 0	78%	4	+	N	N

55	M	26	-	couvreur	0 (oedème :2 articulations)	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-1}$	$2 \rightarrow 2$	26,5	5	+	N	N
56	M	22	-		3	V	$10^{-5} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 3$	22,8	5	+	N	N
57	F	45	-		?	V	$+$ \rightarrow \ominus	$2 \rightarrow 1$	10,42	4	+	O \rightarrow RAS	N
58	M*	40	-		3	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-2}$	$4 \rightarrow 3$	10,4	6	+	N	N
59	M	40	-		4	V	$10^{-3} \rightarrow ?$	$3 \rightarrow ?$?	1	+	N	N
60	M*	44	-		2	A	$10^{-6} \rightarrow 10^{-1}$	$3 \rightarrow 1$	135%	5	+	N	N
61	M	30	pollen acariens	jardinier	4	V	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	$2 \rightarrow 3$	17,76	5	+	O \rightarrow RAS	O
62	M	30	graminées		1	V	$? \rightarrow 10^{-1}$	$? \rightarrow 2$	28,7	6	+	N	N
63	F	43	-	restaauratrice	3	V	$10^{-4} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 0$	9,13	5	Réaction locale	O \rightarrow RAS	O
64	M	38	-	agriculteur	2	A	$10^{-2} \rightarrow ?$	$1 \rightarrow ?$?	8	Suivi/ médecin traitant	?	N
65	M	34	-	électricien	2	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-4}$	$2 \rightarrow 2$	12,8	7	Réaction locale	N	N
66	M*	68	-	fonctionnaire	4	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 2$	13	5	+	N	N
67	F	36	-	institutrice	2	V	$10^{-5} \rightarrow 10^{-1}$	$4 \rightarrow 3$	69%	8	Réaction locale	O \rightarrow RAS	N
68	F*	69	-		4	V	$10^{-5} \rightarrow \ominus$	$3 \rightarrow 0$	30%	5	Réaction locale	N	N
69	M	65	-	agriculteur	4	V + A	V : $10^{-2} \rightarrow \ominus$ A : $+$ \rightarrow 10^{-1}	$2 \rightarrow 0$ $2 \rightarrow 0$?	5	+	O \rightarrow RAS	O
70	M*	67	DS frelon en70 ? Voltaire		2	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-4}$	$3 \rightarrow 2$	149%	5	+	O \rightarrow stade I	O
71	M	18	acarien	charpentier	4	P	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	$1 \rightarrow 2$	4,8	8	+	O \rightarrow locale étendue	N
72	M	45	poissons ? pollen	professeur	2	P	$10^{-2} \rightarrow \ominus$	$0 \rightarrow 0$	11,3	5	+	N	O
73	F*	53	moustiques		4	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-2}$	$2 \rightarrow 2$	31%	7	+	O \rightarrow RAS	O
74	F	14	-	Père apiculteur	2	A	$10^{-3} \rightarrow 10^{-2}$	$2 \rightarrow 3$	20,2	5	+	O \rightarrow locale étendue	N
75	M	42	-	pompier	4	V	$\ominus \rightarrow \ominus$	$0 \rightarrow 0$	46%	5	+	O \rightarrow RAS	N
76	F	59	-	Employée CHU	2	V	$10^{-1} \rightarrow \ominus$	$0 \rightarrow 0$	59%	5	+	O \rightarrow stade I	O

77	M	38	-	-	peintre	3	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-2}$	$0 \rightarrow 0$	24,76	5	+	O→RAS	N
78	M*	54	-	-		4	V	$\Theta \rightarrow \Theta$ (8 ans)	$2 \rightarrow 0$	69%	8	Malaise Hypo- TA	O→locale étendue	N
79	M	13	-	-		2	V	$10^{-3} \rightarrow \Theta$	$? \rightarrow 0$	14,6	5	+	N	O
80	M	38	-	-		2	V	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	$4 \rightarrow 2$	6,6	6	+	N	N
81	F	64	Iode crabe	-		4	V	$\Theta \rightarrow \Theta$	$2 \rightarrow 0$	78%	5	+	N	N
82	M	43	-	-		2	V	$10^{-3} \rightarrow \Theta$	$2 \rightarrow 2$	8,76	5	+	N	N
83	M	32	-	-	Ouvrier papeterie	4	V	$10^{-3} \rightarrow 10^{-3}$	$2 \rightarrow 2$	<2	10	+	O→RAS	N
84	M	55	-	-		2	V	$10^{-4} \rightarrow \Theta$	$2 \rightarrow 0$	42%	5	Irritation pharyngée dysphagie	O→RAS	O
85	M	45	-	-		4	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-3}$	$2 \rightarrow 2$	9%	5	+	O→locale étendue	N
86	M	28	-	-		2	V + F	V: $10^{-6} \rightarrow \Theta$ F: $10^{-6} \rightarrow 10^{-1}$	$3 \rightarrow 2$ $1 \rightarrow 1$	8,60	5	+	N	N
87	F	17	-	-		3	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-4}$	$2 \rightarrow 1$	2,3	5	+	N	N
88	M	27	-	-	soudeur	4	V	$10^{-3} \rightarrow ?$	$2 \rightarrow ?$?	5	+	O→RAS	N
89	M	35	-	-	Agent SNCF	2	V	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	$2 \rightarrow 0$	7	5	+	N	N
90	F	21	dermographisme	-	Etudiante économie	2	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-2}$	$3 \rightarrow 2$	18,7	6	+	N	N
91	F*	57	-	-		3	P + A	P: $10^{-4} \rightarrow 10^{-1}$ A: $10^{-4} \rightarrow 10^{-1}$	$0 \rightarrow 0$ $0 \rightarrow 2$	41% 81%	5 7	+	N	O
92	M	50	Rhino-conjonct. graminées pollen	-	mineur	4	A	$10^{-3} \rightarrow \Theta$ (7ans)	$? \rightarrow 1$	89% =30	7	+	N	O
93	M	64	-	-	Apiculteur amateur	2	A	$10^{-2} \rightarrow \Theta$	$2 \rightarrow 2$	182%	5	+	N	N
94	F	64	aspirine	-	sans SNCF	4	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-2}$	$3 \rightarrow 6$	117%	5	+	O→RAS	N
95	M	41	-	-	Apiculteur amateur	3	A	$10^{-3} \rightarrow 10^{-1}$	$4 \rightarrow 2$	6,6	5	+	O→RAS	N
96	M	30	-	-		4	F	$\Theta \rightarrow 10^{-2}$	$2 \rightarrow 2$	5,8	5	+	N	N

97	M	15	Conjonctivites Rhinites Pollens, acarién graminées huitre	Apiculteur amateur	2	A	$10^{-3} \rightarrow 10^{-4}$	3 \rightarrow 4	?	4 1/2	Picotement pharyngé rhinorrhée	O \rightarrow RAS	N
98	M	17	-		3	V	$10^{-1} \rightarrow 10^{-1}$	2 \rightarrow 0	42%	5	+	N	N
99	M	21	aspirine		3	V	$10^{-2} \rightarrow \ominus$	2 \rightarrow 2	11	5	+	N	N
100	M	16	-	carossier	2	V	$10^{-4} \rightarrow ?$	3 $\rightarrow ?$?	2	+	?	N
101	M	44	Rhume des foin	instituteur	4	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-5}$	3 \rightarrow 1	79%	7	+	N	O
102	F	67	-	retraitee	4	V	$10^{-3} \rightarrow \ominus$	0 \rightarrow 0	8,1	5	+	N	N
103	M	47	-		4	V + P	$V: 10^{-4} \rightarrow \ominus$ $P: 10^{-4} \rightarrow \ominus$	2 \rightarrow 1 0 \rightarrow 0	115%	4	+	O \rightarrow RAS	N
104	M*	57	iode		2	F	$10^{-3} \rightarrow 10^{-1}$	2 \rightarrow 0	11,4	5	+	N	N
105	M	43	Rhinite Poussières huitre	mécanicien	4	V	$+$ \rightarrow \ominus	1 \rightarrow 0	40%	5	+	N	N
106	M	50	-	agriculteur	4	V + A	$V: 10^{-4} \rightarrow \ominus$ $A: 10^{-4} \rightarrow 10^{-2}$	0 \rightarrow 0 2 \rightarrow 0	143% 157%	6	+	N	N
107	M	66	-		3	V	$10^{-2} \rightarrow 10^{-3}$	2 \rightarrow 3	49%	6	+	N	N
108	M	15	Poussières Acaréens moisissures		3	V	$? \rightarrow \ominus$	2 \rightarrow 2	?	4	+	O \rightarrow RAS	N

Légende :

* = patient avec facteur de risque cardiovasculaire

A = abeille, V = vespula, P = poliste, F = frelon

O = oui, N = non

+ = bonne tolérance de la désensibilisation

RAS = réaction normale lors d'une piqûre

Colonne des IgG : valeur exprimée en pourcentage ou en mgA/l

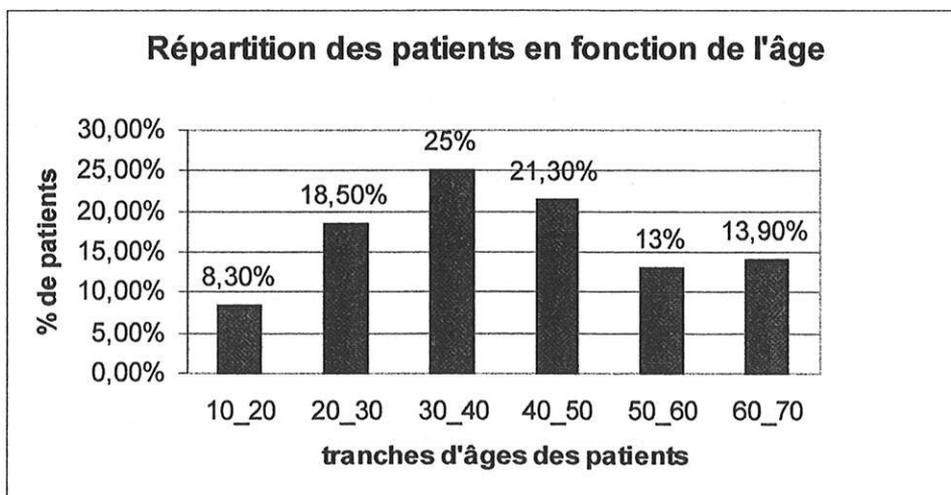
b) *Le suivi après l'arrêt de la désensibilisation* a été évalué à l'aide des dossiers des 108 patients et d'un questionnaire. Ce questionnaire a été adressé aux 108 patients désensibilisés, et ayant terminés leur désensibilisation afin d'évaluer l'efficacité du traitement, leur comportement vis à vis des insectes piqueurs, la présence ou non d'un terrain atopique associé chez eux ou leur famille, les traitements en cours, les réactions cliniques lors de repiqûres éventuelles.

Avant son envoi, ce questionnaire a été soumis à des patients en cours de désensibilisation, à des médecins et des infirmières du service, des médecins généralistes, des individus étrangers au milieu médical, afin d'améliorer sa clarté, sa compréhension et d'éliminer le maximum de biais.

Les réponses ont été récoltées du 25 Octobre au 1 Décembre 2001.

1.1 – Age des patients

L'âge des patients au début de leur désensibilisation s'étale de 13 à 70 ans, soit une moyenne de 41,38 ans ($\pm 15,11$). A l'intérieur de cette population, on trouve 9 patients âgés de moins de 20 ans et une patiente ayant mené à terme deux grossesses en cours de traitement.



Questionnaire destiné aux patients ayant suivi une désensibilisation aux hyménoptères :

Madame , Mademoiselle , Monsieur , il y a quelques années vous avez présenté une réaction allergique grave après avoir été piqué par un insecte du groupe des hyménoptères (abeilles , guêpes , frelons , bourdons ...) qui a nécessité la mise en route d'une désensibilisation spécifique pour ce type de venin . Actuellement votre désensibilisation est terminée .

Afin d'étudier le devenir des patients désensibilisés , l'intérêt de la désensibilisation à long terme , l'amélioration de la prise en charge de ses patients , le service d'allergologie de l'hôpital du Cluzeau par lequel vous êtes suivi réalise une enquête à l'aide du questionnaire qui va suivre .

Nous vous remercions par avance de participer à cette étude en répondant à ce questionnaire et en nous le retournant le plus rapidement possible (avant le 4 novembre 2001) au moyen de l'enveloppe timbrée ci-jointe .

Pour remplir ce questionnaire , veuillez cocher la ou les cases correspondant à votre réponse , et écrire aux niveaux des pointillés .

- 1) NOM , PRENOM :.....
- 2) DATE DE NAISSANCE :.....
- 3) PROFESSION :.....
- 4) DATES DE VOTRE DESENSIBILISATION : de..... à.....
- 5) PRENEZ VOUS DES MEDICAMENTS ACTUELLEMENT ?(pour le cœur , la tension artérielle.....)

- OUI *
 NON

*si oui , citez les :.....
.....

6) PRENEZ VOUS DES MEDICAMENTS POUR LES ALLERGIES ?

▶ lesquels ?.....

7) PRESENTEZ VOUS D'AUTRES ALLERGIES EN DEHORS DES HYMENOPTERES ?

- OUI*
 NON

*si oui , lesquelles ? :

- MEDICAMENTS →.....
 POLLEN ou PLANTES →.....
 POUSSIERES , ACARIENS →.....
 ANIMAUX →.....
 AUTRE →.....

DEPUIS QUAND ?.....
CES ALLERGIES ONT-ELLES ETE CONFIRMEES ?.....

8) FAITES VOUS ? :

- de l'ASTHME
 de l' ECZEMA
 du RHUME DES FOINS
 des CONJONCTIVITES

DEPUIS COMBIEN DE TEMPS ?.....

9) DEPUIS L'ARRET DE VOTRE DESENSIBILISATION AVEZ-VOUS ETE DE NOUVEAU PIQUE PAR UN HYMENOPTERE ?

- OUI
- NON

▶ SI OUI , combien de fois ?.....
 à quel endroit du corps ?
 par quel hyménoptère?.....
 il y a combien de temps ?.....

▶SI OUI , QUELS SYMPTOMES AVEZ-VOUS PRESENTEZ lors de cette nouvelle piqûre?

- UNE REACTION LOCALE SEULE
- UN OEDEME (gonflement) qui a atteint DEUX ARTICULATIONS
- UNE URTICAIRE GENERALISEE à tout le corps
- DES SIGNES DIGESTIFS (diarrhées , nausées , mal au ventre , vomissements)
- DES DIFFICULTES pour RESPIRER
- DES DIFFICULTES pour AVALER
- DES DIFFICULTES pour PARLER
- UN OEDEME de la GORGE , de la BOUCHE , du VISAGE
- UNE SENSATION D'ANGOISSE
- PAS DE REACTION
- AUTRE : à préciser :.....

10) APRES AVOIR ETE PIQUE , AVEZ-VOUS UTILISE VOTRE TROUSSE D'URGENCE ?

- OUI*
- NON

*si oui , quel(s) médicament(s) ? Le(s) nom(s) ?.....

11) PRENEZ-VOUS DES PRECAUTIONS POUR EVITER LES PIQUES ?

- OUI*
- NON

*si oui , lesquelles ?

.....

12) AVEZ-VOUS DES ACTIVITES QUI VOUS EXPOSENT AUX PIQUES D'HYMENOPTERES : jardinage , sports de plein air , habitation à la campagne , ruches , autres..... ?

- OUI*
- NON

*si oui , lesquelles ?.....

13) EXISTE-T-IL DANS VOTRE FAMILLE D'AUTRES PERSONNES ALLERGIQUES ? SI OUI,QUELS SONT CES PERSONNES ?.

- vos parents vos enfants autres

Sont-elles allergiques :

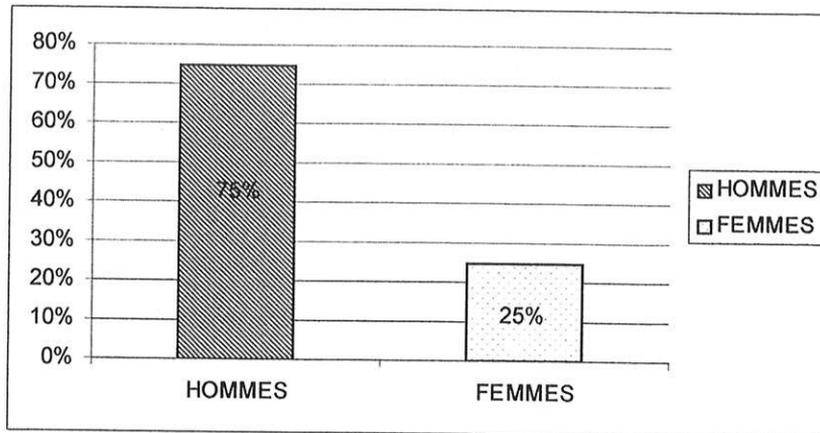
- ▶ aux hyménoptères ?.....
- ▶ autres allergies ?Lesquelles?

FIN

Nous vous remercions d'avoir collaboré à cette étude et de nous avoir consacré un peu de votre temps .Veuillez nous retourner le questionnaire que vous aurez complété dans l'enveloppe timbrée qui vous a été fournie avant le 4 novembre 2001 .

1.2 - Sexe

La population étudiée comporte 81 hommes et 27 femmes. Cette répartition 2/3-1/3 est habituellement retrouvée dans l'épidémiologie de l'allergie aux venins d'hyménoptères.



1.3 - Antécédents allergiques

Des antécédents personnels d'atopie ont été notés chez 33 patients, soit 30,5 %, à type : d'asthme, de rhinite saisonnière, de conjonctivite allergique, d'eczéma, d'allergie médicamenteuse et d'allergie alimentaire.

1.4 - Facteurs de risque cardiovasculaire

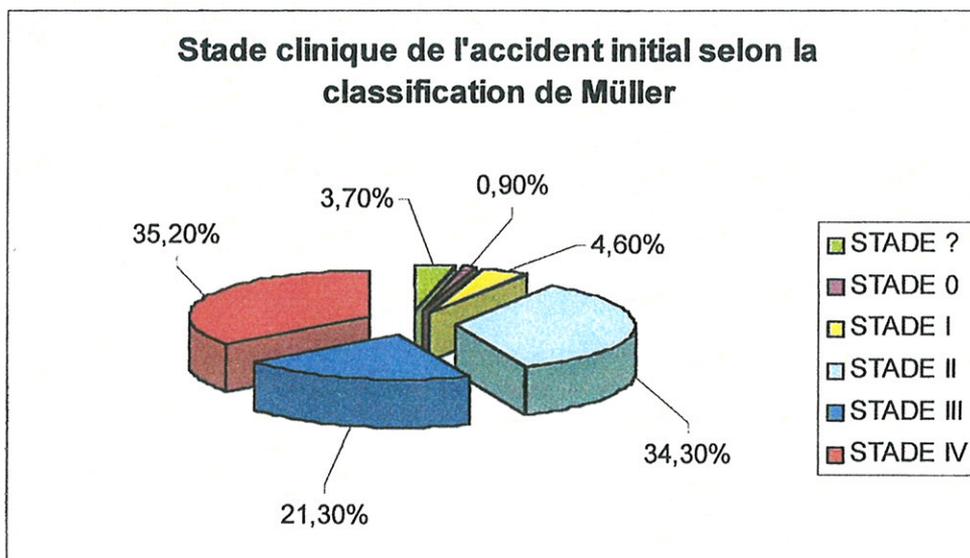
Le risque cardiovasculaire joue un rôle majeur dans la sévérité des réactions systémiques après piqûre d'hyménoptère. Lors de l'accident initial ce facteur de risque a été retrouvé chez 18 patients, soit 16,7 % :

- HTA chez 14 patients dont 7 traités par β -bloquants et 1 par IEC,
- troubles du rythme chez 2 patients (1 avec fibrillation auriculaire, 1 avec un Wolf Parkinson White),
- anévrisme de l'aorte chez 1 patient,
- 1 patient coronarien.

1.5 - Stade de l'accident clinique ayant motivé la désensibilisation

La répartition des patients en fonction de la sévérité des réactions initiales a été résumée dans le graphique ci-dessous, en utilisant la classification de Müller.

On note une prédominance du stade IV (35,2 %), mais pour 4 patients les symptômes initiaux n'ont pu être retrouvés.



2 - Diagnostic de l'allergie

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre III, le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères est posé à partir de :

-*l'anamnèse* : symptômes et sévérité de l'accident initial, identification de l'insecte en cause (souvent délicate), traitements en cours, antécédents personnels et familiaux, profession à risque, milieu de vie...

-*les tests cutanés* : jusqu'en 1991 les pricks tests et les IDR étaient utilisés dans le service. Actuellement, les tests intradermiques sont employés d'emblée à des concentrations croissantes de 10^{-5} à 10^{-1} par paliers successifs de facteur 10 toutes les 15 minutes jusqu'à positivité éventuelle. On réalise une papule de 3 à 4 mm de diamètre environ, la réponse est positive, si dans les 15 minutes, une papule supérieure à 50 % de la papule initiale apparaît, entourée d'un érythème d'au moins 10 mm.

De plus, l>IDR va permettre un suivi au cours et à l'arrêt de la désensibilisation.

-les *IgE totales* :évaluées par la méthode du PRIST, leur intérêt est très limité lors du bilan initial. Elles ne sont pas spécifiques de l'allergie aux venins d'hyménoptères.

-les *IgE spécifiques* : (technique Pharmacia Uni CAP) elles ont été réparties en classes de 0 à 4, puis de 0 à 6.

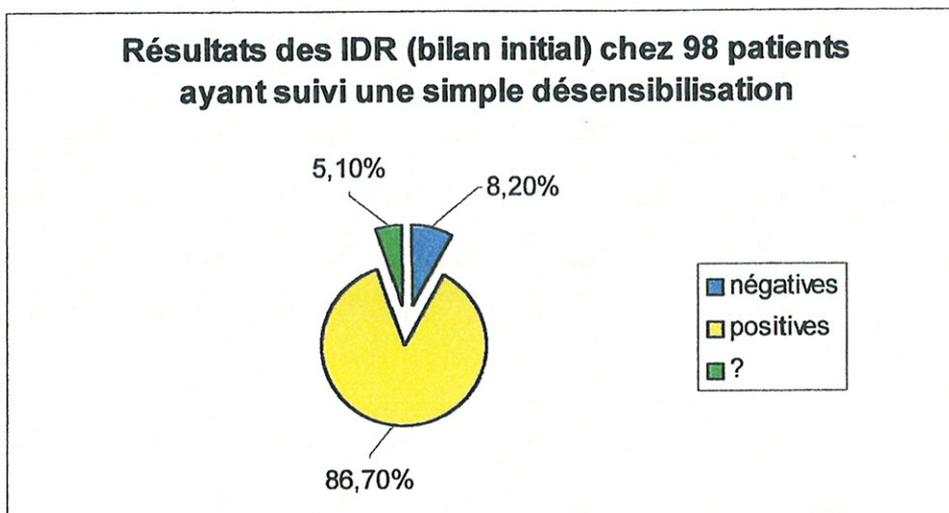
IgE sp (KUA/l)	<0,35	0,35-0,7	0,7-3,5	3,5-17,5	17,5-50	50-100	>100
CLASSE	0	1	2	3	4	5	6

Les *IgE* spécifiques sont d'un grand intérêt lors du bilan initial. Un RAST de classe >ou = à 2 est considéré comme positif et fait partie des critères de décision d'immunothérapie. Un RAST de classe 1 indique la présence d'*IgE* à un taux faible d'où la nécessité d'intégrer ce résultat dans le reste du bilan.

INSECTES	abeille	vespula	poliste	Frelon
RAST	i ₁	i ₃	i ₄	i ₇₅

-les *IgG₄ spécifiques* : elles ne servent pas au bilan diagnostique, mais font partie des critères d'évaluation de l'efficacité du traitement. Jusqu'en 1995, elles étaient exprimées en % par rapport au sérum de référence (valeur significative de la présence d'*IgG* spécifiques si >2 %), puis en elles seront exprimées en mgA/l. L'intérêt des *IgG₄* a été contesté et actuellement ce dosage n'est pas réalisé systématiquement.

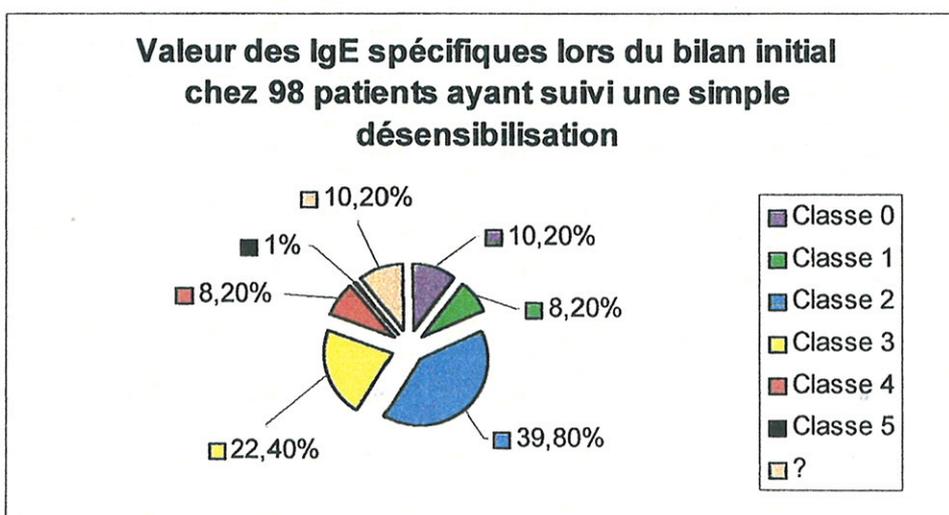
2.1 – Résultats des IDR lors du bilan initial



Chez les 98 patients qui ont eu une désensibilisation simple :

- 8 ont des IDR négatives, parmi eux 7 ont été désensibilisés à vespula, et 1 à frelon.
- 5 dossiers ne nous permettent pas de connaître la valeur des IDR avant le traitement.
- les 85 patients restants ont des IDR positives (64 désensibilisées à vespula, 11 à l'abeille, 3 au frelon, 7 à poliste).

2.2 – Résultats des IgE spécifiques lors du bilan initial



Chez 39 patients sur 98 (39,8 %), les IgE spécifiques sont de classe 2, et chez 31 patients elles sont de classes supérieures.

Chez 10 patients qui ont suivi une double désensibilisation : on se référera au tableau n°V-1 pour les valeurs initiales des tests cutanés et des IgE spécifiques.

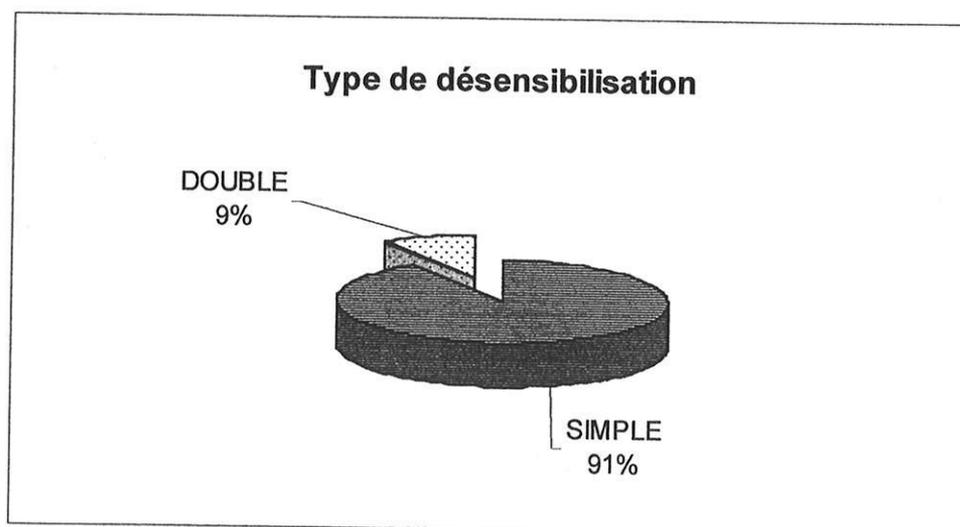
3 – La désensibilisation

3.1 – Technique

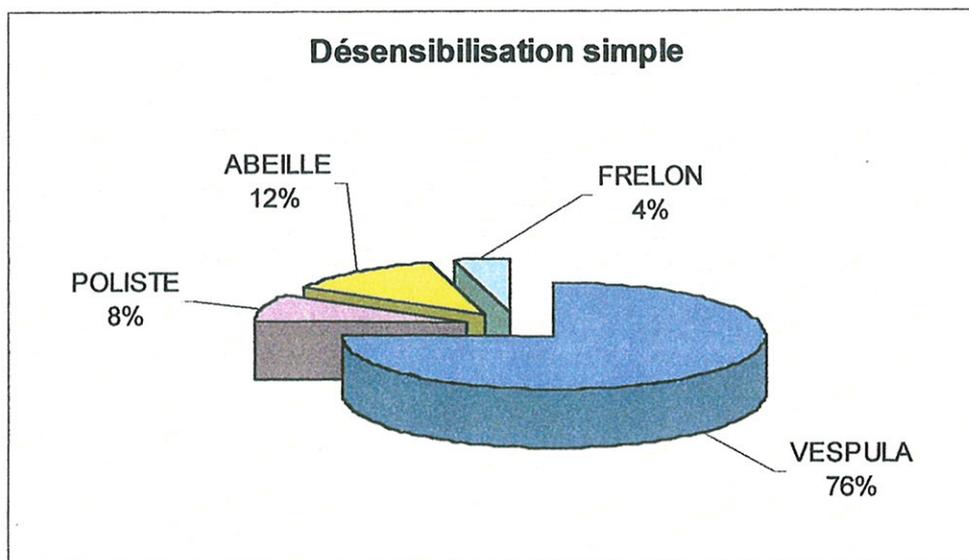
A Limoges, dans le service de pathologie respiratoire, la désensibilisation s'effectue selon un protocole de rush sur 2 à 3 jours, avec hospitalisation, surveillance, matériel de réanimation à proximité, mise en place d'une voie veineuse périphérique, et prémédication antihistaminique.

A la fin du rush, la dose de 80 µg est obtenue, elle est répétée à J₈, J₁₅ puis à J₃₀, puis les doses d'entretien sont espacées progressivement à 100µg tous les mois, puis toutes les 6 semaines. La dose d'entretien varie de 0,9 à 1 ml de 100 µg /ml, elle est administrée en hôpital de jour, sous surveillance.

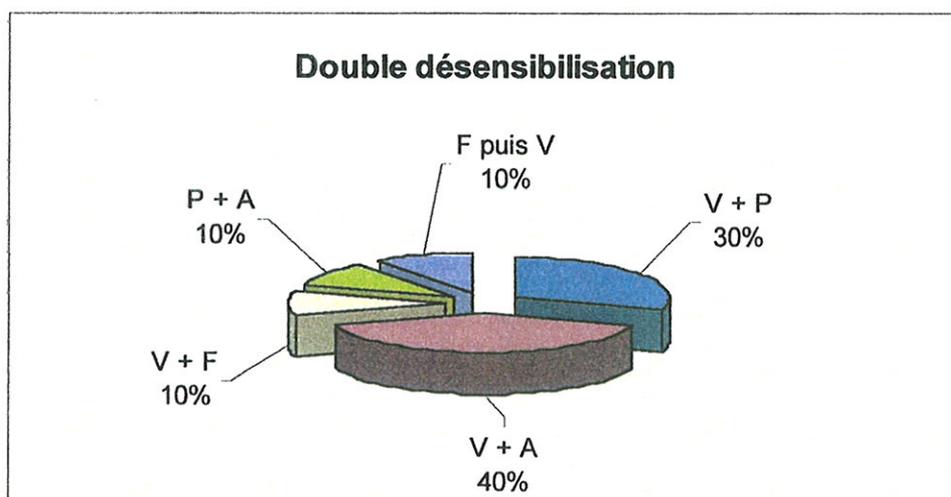
3.2– Répartition de la désensibilisation



3.3– Désensibilisation simple



3.4– Double désensibilisation



A=abeille, F=frelon, P=poliste, V= vespula.

3.5– Tolérance de la désensibilisation

a) 16 patients sur 108, soit 14,8 % , ont posés des *problèmes de tolérance lors des injections de désensibilisation*. Parmi ces derniers, on a repéré :

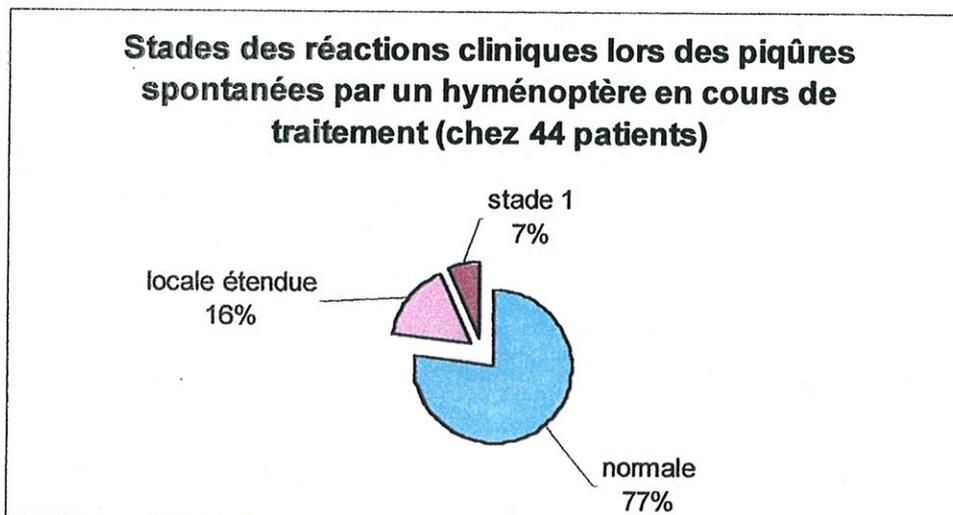
- 1 arrêt de traitement à un mois (le patient n°17 a présenté des réactions d'intolérance

heures, un œdème des extrémités et du visage et des crampes d'estomac pendant 48 heures ; ces symptômes ont persistés malgré une diminution des doses d'immunothérapie, ce qui a conduit à stopper la désensibilisation à un mois de traitement et à laisser le patient avec une trousse d'urgence. Ce cas est très particulier, son inclusion dans l'étude peut être contestable puisqu'il n'a eu qu'une tentative de désensibilisation de 1 mois. Son cas paraît toutefois intéressant, en comparaison avec les autres patients véritablement désensibilisés notamment pour la tolérance des repiqués.

- 1 patiente (n°6) a présenté des œdèmes des deux bras durant 72 heures environ lors du rush pour que la dose d'entretien de 100µg a été atteinte au bout de 5 mois ;

- 7 cas de réactions locales étendues,
- 1 poussée d' HTA pendant le rush,
- 3 cas de patients qui ont présenté une gêne respiratoire et des picotements pharyngés,
- 3 malaises avec hypotension lors du rush.

b) Parmi les 108 patients, 44 ont été repiqués par un hyménoptère en cours de désensibilisation, soit 40,7 %. Certains patients ont été piqués plusieurs fois, l'insecte piqueur a rarement été identifié. Aucun patient n'a présenté de réactions systémiques sévères.

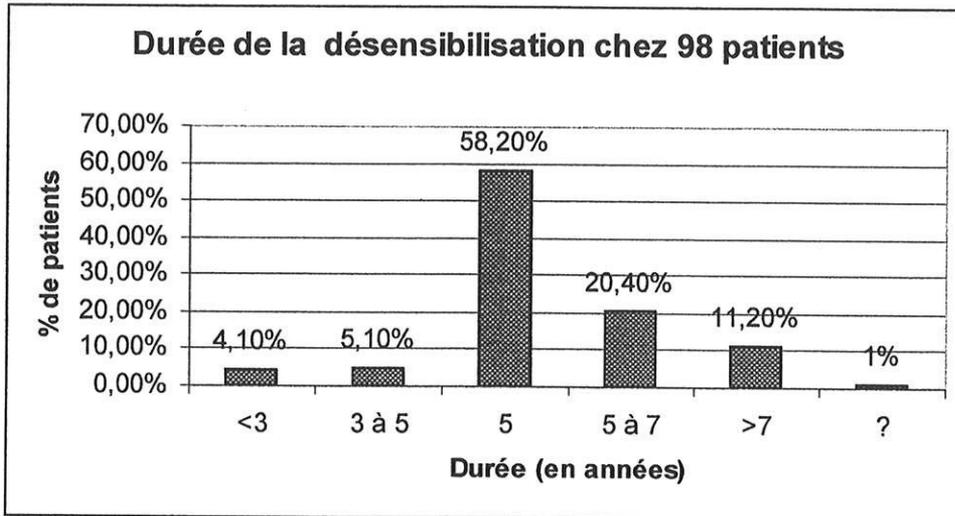


Au total, 34 patients repiqués ont présentés une réaction clinique normale après la piqûre (77 %), 7 patients ont eu un œdème plus important atteignant deux articulations (16 %), 3 patients ont eu des réactions cliniques de stade 1 selon la classification de Müller (7 %)

Pour 8 patients nous n'avons pas su s'ils avaient été piqué pendant le traitement, les 56 patients restants ont déclaré ne pas avoir été piqués.

3.6– Durée de la désensibilisation

a) *Désensibilisation à un seul type de venin* : La durée la plus fréquemment retrouvée, chez 57 patients (58,2 %) est de 5 ans, pour les désensibilisations simples, comme l'illustre le graphique suivant :



Seuls 4 patients ont arrêté leur désensibilisation avant 3 ans:

- 1 patient à 1 mois pour non tolérance malgré la diminution des doses (n°17),
- 2 patients ont arrêté, semble-t-il d'eux-mêmes, après 2 ans de traitement (n°50 et n°100), et 1 patient après 1 an (n°59).

Parmi les patients désensibilisés pendant 3 à 5 ans , on relève :

- 4 patients désensibilisés à vespula, 1 pendant 3 ans1/2 et les autres pendant 4ans.
- 1 patient désensibilisé pendant 4 ans1/2 à l'abeille.

Pour les immunothérapies de plus de 7 ans, la durée maximale est de 11ans :

- 8 ans (1 poliste, 2 vespula, 1 abeille),
- 9 ans (1 poliste, 1 abeille, 1 vespula),
- 10 ans (1 abeille, 1 vespula),
- 11 ans (2 vespula),

b) Doubles désensibilisations : elles intéressent 10 patients, leur durée s'étend de 4 à 7 ans :

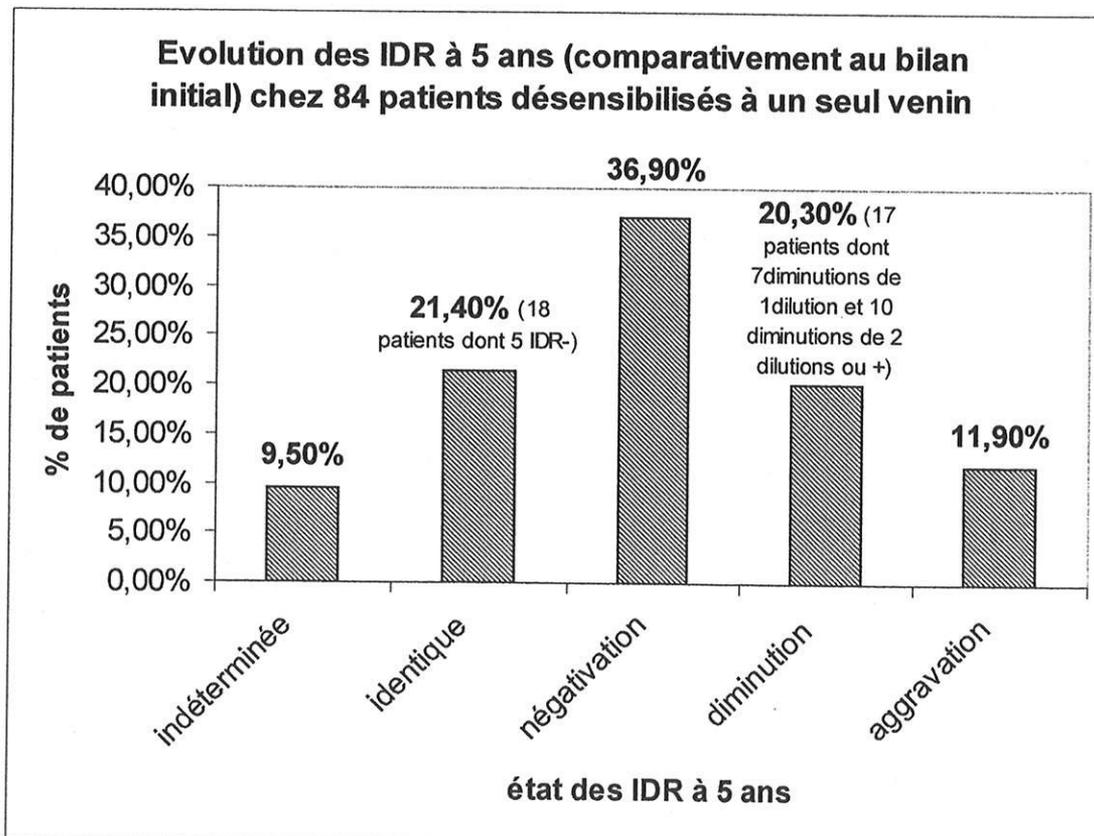
- 4 désensibilisations avec V+A : 2 dont la durée est de 5ans, 1 de 6 ans, et pour l'autre la durée a été de 5 ans pour vespula avec en plus une prolongation de 2 ans pour le venin d'abeille (devant la persistance de tests cutanés positifs et d'IgE de classe 1 à l'abeille),
- 3 avec V+P dont les durées sont de 4, 5 et 6 ans,
- 1 avec V+F qui a duré 5 ans,
- 1 avec P+A (5ans pour la désensibilisation à poliste et 7 ans pour l'abeille en raison de la persistance d'IDR positive et d'une augmentation de 2 classes de l'IgE à abeille),
- 1 avec désensibilisation à frelon pendant 2 ans puis à vespula pendant 4 ans.

3.7- Bilans à 5 ans

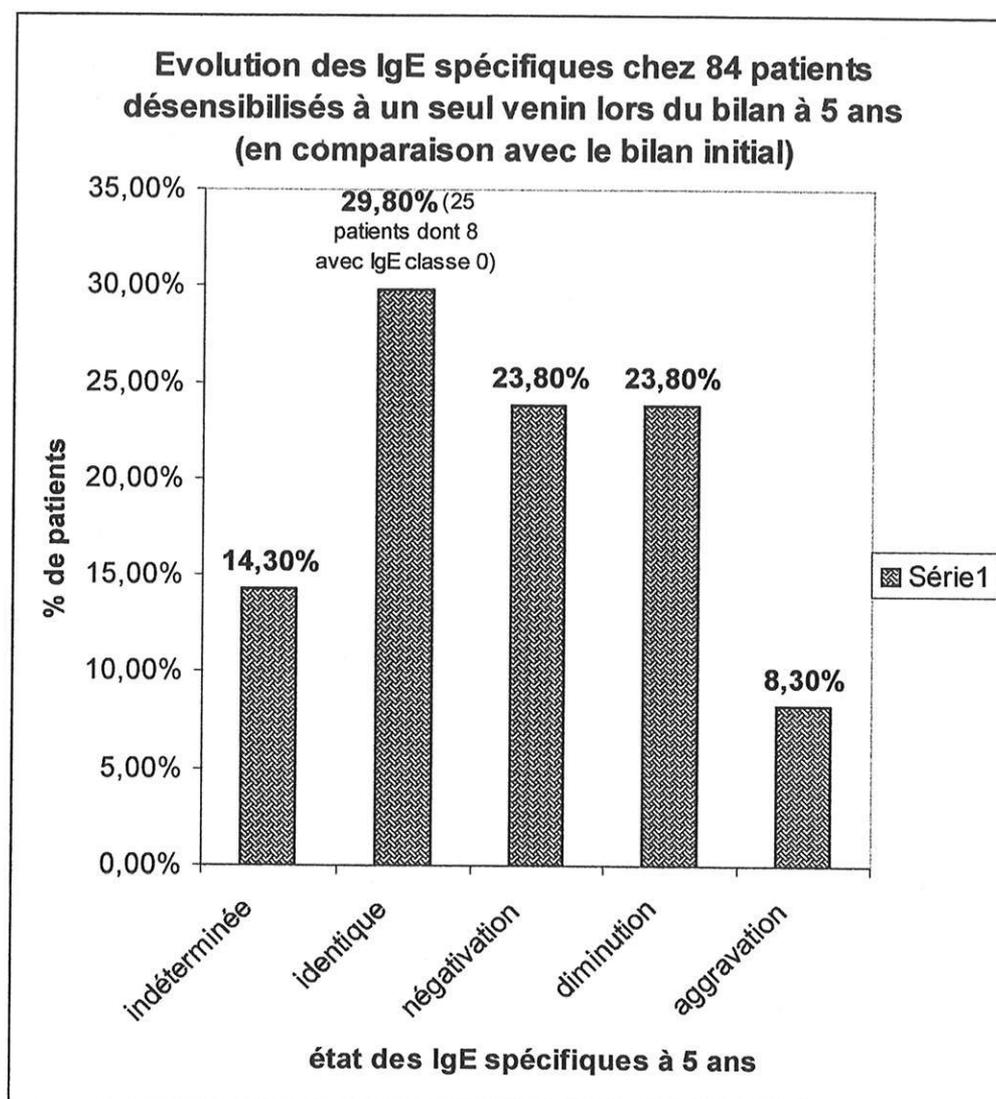
Dans la population étudiée, 98 patients ont suivi une désensibilisation à un seul venin, parmi eux :

- 4 n'ont pas eu de bilan à 5 ans, mais à des dates plus tardives ;
- 9 ont été traités moins de 5 ans,
- 1 patient qui a poursuivi sa désensibilisation dans un autre centre hospitalier.

Cette étude à 5 ans sera donc effectuée sur un total de 84 patients.



A 5 ans, on note des résultats satisfaisants chez 48 patients soit 57,1 % (31 patients ont des IDR négativées, 17 ont vu leur IDR diminuer de 1 ou 2 dilutions) et 18 patients n'ont pas évoluer.



Pour 29,8 % des patients , les IgE spécifiques sont restées stables (25 patients dont 8 sont restés de classe 0), mais pour une majorité de patients , 40, on note une diminution des classes d'IgE :

- 20 négativations,
- 10 diminutions de 2 classes,
- 10 diminutions de 1 classe.

4 – Suivi après l'arrêt de la désensibilisation

4.1 – Evolution des paramètres immunologiques

Seulement 31 patients ont bénéficié d'un suivi post désensibilisation, en effet certains patients ont terminé leur traitement en 2000 ou 2001 et ne sont pas encore revenus pour faire un bilan, d'autres ne se sont pas présentés comme prévu au bilan de contrôle. Dans le tableau suivant nous avons synthétisé les données des 31 patients, qui ont été suivis entre 1 et 6 ans après l'arrêt de la désensibilisation ; seulement 2 patients ont eu des bilans à 5 et à 6 ans. Nous allons comparer l'évolution des IDR, des IgE spécifiques, et des IgG4 en fonction des valeurs de celles-ci lors du bilan d'arrêt.

4.1.1 – Evolution des IDR

IDR	à l'arrêt	à 1 ans	à 2 ans	à 3ans	à 4 ans	à 5ans	à 6 ans
négatives	19	9	9	8	5	2	2
Amélioration Toujours positives				1			
aggravation		6	2				
Stables Toujours positives		1		1			
Total des patients testés	27	16	11	10	5	2	2

Lors du dernier bilan à l'arrêt du traitement :

- 19 patients avaient des IDR négatives, soit 70 %.
- 7 des IDR positives à 10^{-1}
- 1 positive à 10^{-2} .

A 1 ans, 56% des patients testés ont des IDR négatives.

4.1.2 – Evolution des IgE spécifiques

Sur les 31 patients, 27 ont subi une désensibilisation à un seul venin. Dans le tableau suivant nous nous intéressons à ces 27 patients.

IgE spécifiques	à l'arrêt	à 1 ans	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	à 6 ans
Classe 0	15	7	8	5	3		1
Amélioration Classe I ou >				1			
Aggravation		4	3	1	1	1	1
Stable >0		5	1	3	1	1	
Total des patients testés	27	16	12	10	5	2	2

Lors du dernier bilan à l'arrêt du traitement,

- 15 patients avaient des IgE de classe 0, soit 55,6 %.
- 5 des IgE de classe I
- 6 des IgE de classe II
- 1 des IgE de classe III.

A 1 an, 44 % des patients testés ont des IgE spécifiques de classe 0.

4.1.3 – Evolution des IgG4

Le taux des IgG4 apparaît intéressant mais il est difficilement interprétable chez certains patients : en effet, le laboratoire a modifié l'unité de mesure des IgG, exprimées jusqu'en 1997 en pourcentage par rapport au sérum de référence (valeur significative de la présence d'IgG spécifiques > 2 %), puis actuellement exprimées en mgA/l.

Une augmentation du taux d'IgG4 entre 2 dosages successifs est un indicateur de la réponse au traitement par désensibilisation.

Il n'existe pas de facteur de conversion entre ces unités de mesure et par conséquent, il n'est pas possible de comparer dans le temps les IgG4 chez bon nombre de patients.

16 sur 31 patients ont des résultats interprétables, qui mettent en évidence la baisse progressive des IgG4 exprimées, au fil des ans, dans la même unité.

4.1.4 – Evolution chez les patients désensibilisés à 2 venins

Pour les désensibilisations doubles, soit 4 patients :

- 2 désensibilisés à abeille + vespula pendant 5 ans : n°29 qui avait des IgE_{i1} de classe 0 et des IgE_{i3} de classe II à l'arrêt du traitement, a des IgE spécifiques de classe 0 à l'abeille et à la guêpe lors des bilans à 1 et à 3 ans après, quant aux IDR elles sont restées négatives. Chez le n° 69 on note une aggravation des IgE_{i1} et i₃ (classes 0 à I à 3 ans), pour les IDR elles sont restées négatives à vespula et ce sont négativées pour l'abeille.
- Le patient n° 91 désensibilisés à abeille + poliste a des IgE spécifiques qui sont restées négatives à 1 et à 3 ans, ses IDR sont restées négatives à l'abeille, et les IDR à poliste encore positives à 10⁻¹ à 1 ans se sont négativées à 3 ans.
- Pour le n° 22, on note une aggravation des IgE_{i3} à 1 ans (classe I à II), alors que les IgE_{i4} restent de classe 0.

4.2 – Réponses au questionnaire

Sur les 108 patients concernés par l'étude, 82 ont répondu à ce questionnaire, ce qui correspond à 76 % de réponses exploitables.

6 patients ont été perdus de vue, 1 est décédé et les 19 patients restants n'ont pas répondu.

Nous analyserons successivement chaque question.

4.2.1 – Profession des patients

16 % seulement (13/82) des patients ont une activité professionnelle exposée comme agriculteur, gardien de déchetterie, couvreur, pompier, conducteur d'engin agricole, agent à la DDE, restauratrice.

33 % (27/82) sont retraités.

4.2.2 – Traitements en cours

30 patients suivent un traitement. Nombreux sont ceux qui ont un traitement à visée anti-hypertensive compte tenu de l'âge de la population étudiée. Nous nous sommes intéressés à ceux dont le traitement antihypertenseur pouvait limiter l'action de l'adrénaline ou être contre-indiqué en cas d'antécédent allergique sévère, parmi eux :

- 5 patients sont sous β -bloquants,
- 2 patients sous β -bloquants et sous antagoniste de l'angiotensine II
- 4 patients sous antagoniste de l'angiotensine II
- 3 patients sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Pour les traitements allergologiques, on retrouve 7 patients sous anti-histaminiques au long cours.

4.2.3 – Présence d'un terrain atopique

24 patients, soit 29 %, présentent des allergies en dehors des hyménoptères, parmi eux 7 ont au moins deux allergies associées. Chez seulement 8 patients ces allergies ont été confirmées.

On retrouve 8 allergiques aux acariens/poussières, 2 aux poils d'animaux, 12 à des médicaments, 2 aux métaux, 4 aux pollens, 1 aux fourmis et aux moustiques, 1 au latex.

12 patients se déclarent porteurs d'une affection allergique chronique ou saisonnière à type de rhinite, de conjonctivite, d'asthme, et d'eczéma .

4.2.4 – Fréquence et tolérance des repiquères

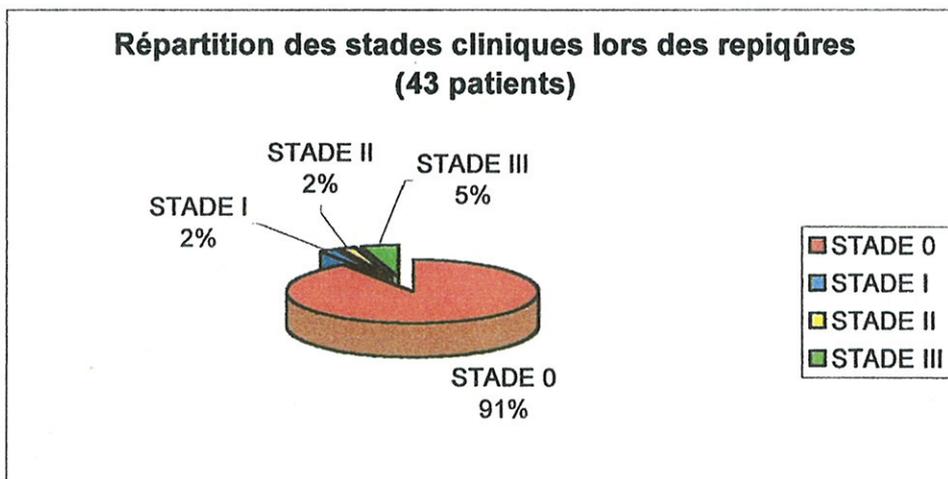
Après l'arrêt de la désensibilisation, 43 patients ont été repiqués, dont 25 à plusieurs reprises et dans 4 cas par des insectes différents si l'on considère leur parfaite connaissance des hyménoptères , 5 patients n'ont pas vu l'insecte.

75 piqûres d'hyménoptères environ ont été répertoriées, avec 61 % à la guêpe, 23 % à l'abeille, 9 % au frelon et 6 % par un hyménoptère non reconnu.

Les piqûres se répartissent sur les territoires suivants :

- membre supérieur : 57 %
- membre inférieur : 14 %
- tête : 14 %
- cou : 4 %
- tronc : 11 %.

Parmi les patients repiqués, seulement 2 patients (n°17 et 91) ont présentés une réaction généralisée grave (stade III de la classification de Müller), 2 autres patients respectivement des réactions de stade I (n°2) et de stade II (n°100).



Sur les 43 patients repiqués 5 ont utilisés leur trousse d'urgence, parmi eux le patient n°17 (qui a arrêté sa désensibilisation à 1 mois) a utilisé son ANAHELP[®], un autre patient déclare avoir utilisé son ANAHELP[®] dans un mouvement de panique alors qu'il ne présentait

aucune réaction (n°73), les 3 autres patients ont utilisé des corticoïdes et / ou des anti-histaminiques (réaction de stade 0). Seul le patient n°91 a été pris en charge par un médecin.

4.2.5 – Précautions et activités à risque

34 patients affirment prendre des mesures de précautions pour éviter les piqûres comme fuir au moindre bourdonnement ou à la vue d'un hyménoptère, éviter les endroits potentiellement dangereux (ruche, piscine, massifs fleuris, ramassage de fruits mûrs.....), utilisation de piège à guêpes, parfum, éviter tout mouvement inconsidéré en présence de ces insectes, garder toujours sa trousse d'urgence à proximité.... En revanche 37 patients, soit 45 %, reconnaissent ne prendre aucune précaution et 11 ne se prononcent pas.

Malgré les mises en garde, 71 patients conservent des activités à risque, soit 87 %, et 9 seulement ont modifié leur comportement. Parmi les activités à risque classiques, 11 patients vivent à proximité de ruches et effectuent pour certains la récolte du miel, dont 4 ont été désensibilisés à l'abeille (n°7, 37, 60 et 95) et sur ces 4, 3 ont été repiqués par des abeilles avec seulement une réaction locale.

4.2.6 – Autres personnes allergiques dans la famille

	hyménoptère	acariens	pollen / graminés	aliments	médicaments	animaux	total
parent	5	1	1	2	0	0	9
enfant	1	7	10	3	2	1	24
pt enfant	2	2	3	0	0	0	7
sœur/frère	3	0	1	1	1	0	6
époux(se)	1	1	1	0	0	0	3
nièce/neveu	1	0	0	0	1	0	2

29 patients ont des membres de leur famille porteurs d'une ou plusieurs allergies et l'allergie aux hyménoptères n'apparaît pas être transmissible, en revanche, les enfants de ces patients présentent un important terrain atopique.

Tableau V-2 bis : Réponses au questionnaire

Résultats du questionnaire											
N°	mdt	anti-H1	autres allergies	confirmées	affection allergique	repiqué/ par qui	Manifestations cliniques	trousse	précaution	risques	Autres personnes allergiques /à quoi
2	T	-	non	-	-	oui/abeille	oedème/prurit/anxiété (I)	non	non	oui	-
3	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	parents/épouse/H
4	-	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale/anxiété	non	oui	oui	-
5	-	-	non	-	-	non	-	-	non	non	épouse/enfants/acarien, pollen
6	-	-	acariens animaux	oui	-	oui/guêpe	réaction locale	non	non	non	parent/H
7	-	-	non	-	-	oui/abeille	réaction locale	non	-	oui	-
8	-	-	non	-	-	oui/abeille	réaction locale	non	non	oui	-
9	AA	oui	non	-	rhinite	non	-	-	oui	oui	-
11	β-	-	non	-	-	oui/guêpe	pas de réaction	non	oui	oui	-
13	T	-	acariens	non	eczéma/ conjonctivite	oui/guêpe	réaction locale/anxiété	non	non	oui	-
14	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	-
15	-	oui	acariens	non	-	non	-	-	-	-	enfant/pollen, graminés, poils animaux
16	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
17	-	-	non	-	-	oui/abeille	urticaire géant/dyspnée/ dysphagie/oedème/anxiété (III)	oui	oui	oui	sœur/H
18	T	-	non	-	-	non	-	-	-	oui	parent/H
21	-	oui	acariens	oui	-	non	-	-	oui	oui	fil/aspirine, sœur/poisson, père/asthme
22	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
23	-	-	non	-	-	oui/frelon guêpe, abeille	anxiété	oui Anti-H1	non	oui	-

24	-	-	non	-	rhinite	oui/guêpe	Anxiété	non	non	oui	-
26	-	-	non	-	asthme	oui/?	pas de réaction	non	oui	oui	-
27	-	-	non	-	-	oui/frelon	réaction locale	non	-	oui	-
28	T	-	non	-	-	oui/guêpe	oedème, anxiété	oui	non	oui	-
31	β -AA	-	aoutats	non	-	non	-	-	non	oui	-
32	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	père/asthme
33	-	-	mdt	-	-	oui/guêpe	anxiété/réaction locale	non	oui	oui	-
35	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	-
36	T	-	mdt pollen	non	-	oui/guêpe	pas de réaction	non	oui	oui	enfant et petit enfant/H, pollen, acariens
37	T	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	-
38	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	-
40	AA	oui	mdt métaux	oui	-	non	-	-	oui	oui	nièce/aspirine, H
41	-	oui	mdt,poils acariens pollen aliments	oui	asthme, rhinite, conjonctivite	non	-	-	oui	oui	enfant/acarien, crevettes père/poisson, iode
43	-	-	non	-	asthme	non	-	-	non	oui	-
44	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	non	enfant/acarien, pollen
46	-	-	latex	non	eczéma	non	-	-	non	oui	père/H
47	AA	-	chêne	non	-	oui/guêpe	réaction locale	non	-	oui	-
48	T	-	mdt	-	-	non	-	-	-	oui	-
49	T	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale	non	non	oui	-
51	β -	-	non	-	-	oui/guêpe	pas de réaction	non	non	non	-
53	T	-	non	-	-	oui/?	réaction locale	non	-	oui	petit enfant/rhinite
54	-	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale	non	non	oui	-
55	-	-	non	-	-	oui/guêpe	oedème, douleur	non	non	non	-
57	-	-	métaux	oui	-	oui/?	réaction locale	non	oui	oui	enfant, petit enfant/acarien, pollen
58	-	-	non	-	-	non	-	-	-	oui	enfant/pollen
60	T	-	non	-	-	oui/abeille guêpe	réaction locale	non	oui	oui	-

62	-	-	pollen	oui	rhinite, conjonctivite	oui/guêpe	réaction locale	non	non	oui	parent, enfant/pollen, acarien, céréales
63	-	-	non	-	-	oui/?	pas de réaction	non	oui	oui	parent, frère/H
64	-	DS	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale	non	non	oui	-
65	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
66	β-	-	non	-	eczéma	non	-	-	non	non	-
67	T	-	non	-	-	non	-	-	non	non	-
69	AA	-	non	-	-	oui/guêpe	pas de réaction, prurit	non	non	oui	enfant/mdt, aliment
70	T	-	non	-	-	oui/frelon	réaction locale, asthénie	oui	non	oui	enfant/asthme
71	-	-	non	-	-	oui/guêpe	anxiété, réaction locale	non	oui	oui	-
72	-	-	mdt pollen	oui	rhinite	non	-	-	non	oui	enfant/pollen mère/?
73	T	-	mdt	-	-	oui/guêpe	pas de réaction	oui	oui	non	-
74	-	-	non	-	-	oui/abeille	pas de réaction	non	oui	oui	sœur/froid
75	-	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale, anxiété	non	oui	oui	-
76	IEC	-	non	-	-	non	-	-	-	oui	-
77	-	-	non	-	-	oui/guêpe	oedème	non	oui	oui	enfant/acarien
78	T	-	non	-	-	oui/guêpe	pas de réaction	non	-	oui	-
79	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
80	-	-	mdt	non	-	non	-	-	oui	oui	enfant/pollen
81	-	-	aliments aotats poussière	oui	-	non	-	-	oui	oui	-
82	-	-	non	-	-	oui/abeille	réaction locale	non	oui	oui	-
84	IEC	-	non	-	-	oui/guêpe, abeille	pas de réaction	non	non	oui	-
83	-	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale	non	oui	non	-
85	-	-	non	-	-	oui/frelon	réaction locale	non	non	oui	-
86	-	-	non	-	-	non	-	-	oui	oui	enfant/pollen
87	T	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	parent/iode
88	-	-	non	-	-	non	-	-	non	non	-
89	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
90	-	-	mdt fournis moustique	non	-	non	-	-	oui	oui	-

91	β - AA	oui	acarien	non	rhinite	oui/frelon	urticaire, dyspnée, anxiété, dysphagie, œdème, dysphonie, asthénie (III)	médecin	-	oui	petite fille/H petit garçon/pollen
94	T	-	mdt	-	-	non	-	-	oui	-	-
95	-	-	non	-	-	oui/abeille	réaction locale	-	non	oui	-
98	-	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	-
99	-	-	mdt	-	-	non	-	-	oui	oui	-
100	-	-	non	-	-	oui/?	urticaire, dyspnée (II)	non	oui	oui	-
102	T	-	non	-	-	non	-	-	non	oui	frère/pollen, H, mdt, iode
103	-	-	non	-	-	oui/guêpe	réaction locale	non	non	oui	-
104	T	-	mdt	-	-	non	-	-	non	oui	-
106	IEC	oui	poussière	non	asthme	oui/guêpe, abeille	réaction locale, anxiété	non	oui	oui	filles/asthme

Légende :

T : traitement autres que les β -, IEC et antagoniste de l'angiotensine II

AA : antagoniste de l'angiotensine II

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I

β - : bêta-bloquant

H : hyménoptère

mdt : médicament

5 – Résultats de la désensibilisation

43 patients ont été repiqués après l'arrêt de leur désensibilisation, pour seulement 9 nous disposons d'un suivi biologique, les autres ayant terminé récemment leur désensibilisation ou ne s'étant pas présentés pour le suivi.

Parmi eux, 4 patients ont présenté des réactions de stade I à III selon la classification de Müller:

- 2 ont présenté des réactions de stade III selon la classification de Müller.

Le patient n°17, âgé de 32 ans, avait deux facteurs de risque importants, sa désensibilisation a dû être stoppée à un mois pour mauvaise tolérance et son père possède des ruches. Il ne prend aucun traitement. Il aurait été piqué par une abeille moins d'un an après la tentative de désensibilisation à vespula. Il a utilisé sa trousse d'urgence (ANAHELP®).

La patiente n°91, 73 ans, a reçu une double désensibilisation (5 ans à poliste et 7 ans à l'abeille), elle n'a pas présenté de réactions lors des injections de désensibilisation, n'a pas été piquée pendant le traitement. Elle prend actuellement des traitements à visée cardiaque (AA II, β -bloquant) et elle est porteuse d'un pace maker. Elle n'a pas utilisé sa trousse d'urgence lors de l'accident mais a été prise en charge par un médecin. La repiquère par un frelon au bras aurait eu lieu 5 ans après l'arrêt de la désensibilisation. Les tests cutanés, 1 an et 3 ans après la désensibilisation, étaient négatifs à l'abeille et à vespula, de même que les IgE spécifiques.

- 1 patient (n°100), âgé de 26 ans, a présenté une réaction de stade II lors d'une repiquère (2 piqûres à la tête), environ 8 ans après l'arrêt de sa désensibilisation à vespula qui n'a duré que 2 ans. Il n'a pas utilisé sa trousse d'urgence, actuellement il ne suit aucun traitement. La désensibilisation s'est déroulée sans problème particulier.

- 1 patient n°2, 53ans, a présenté 7 ans après l'arrêt de la désensibilisation une réaction de stade I lors d'une repiquère (3 piqûres simultanées au bras), il n'a pas utilisé sa trousse d'urgence. Au cours de la désensibilisation, qui s'est déroulée sans incident particulier, il a été piqué à deux reprises par une guêpe et une abeille sans réactions allergiques. Il a été désensibilisé à vespula pendant 6 ans. Il posséderait des ruches.

Le tableau suivant synthétise les données du questionnaire et les paramètres immunologiques, chez ces 43 patients repiqués .

Tableau n°V-3 :Le groupe des 43 patients repiqués après l'arrêt de leur désensibilisation

N°	Venin	Durée DS	Repiqué à	Stade clinique Selon Müller	Utilisation trousse	Evolution IDR	Evolution IgE spécifiques
2	V	6	Abeille	I	non		
4	V	?	Guêpe	0	non		
6	V	5	Guêpe	0	non		
7	A	5	Abeille	0	non		
8	F	5	Abeille	0	non	Négatif à l'arrêt et 2 ans	Classe 0
11	P	9	Guêpe	0	non	Négatif à l'arrêt et à 4 ans	Classe 0
13	V	6	Guêpe	0	non		
17	V	1 mois	Abeille	III	oui		
23	P	5	Abeille/Frelon Guêpe	0	oui		
24	F puis V	6	Guêpe	0	non		
26	V	6	?	0	non		
27	V+P	6	Frelon	0	non		
28	V	6	Guêpe	0	oui	Négatif à l'arrêt, 1 an et 2 ans	Classe 0
33	V	5	Guêpe	0	non	Négatif à l'arrêt, 1 an et 3 ans	Classe 1 à l'arrêt, puis classe 0
36	V	5	Guêpe	0	non		
47	P	5	Guêpe	0	non		
49	V	5	Guêpe	0	non		
51	V	5	Guêpe	0	non		
53	V	5	?	0	non		
54	V	4	Guêpe	0	non		
55	V	5	Guêpe	0	non		
57	V	4	?	0	non		
60	A	5	Abeille	0	non		
62	V	6	Guêpe	0	non		
63	V	5	?	0	non	Négatif à l'arrêt et à 2 ans	Classe0
64	A	8	Guêpe	0	non		
69	V+A	5	Guêpe	0	non	Négatif à l'arrêt et à 2 ans pour V 10-1 à l'arrêt et négatif à 2 ans pour A	Classe 0 à l'arrêt, Classe 1 à 2ans pour les 2 venins
70	V	5	Frelon	0	oui	10-2 à l'arrêt et à 1an puis 10-1 à 3 ans	
71	P	8	Guêpe	0	non		
73	V	7	Guêpe	0	oui	Négatif à l'arrêt, 1 an et 3 ans	Classe2
74	A	5	Abeille	0	non		
75	V	5	Guêpe	0	non		
77	V	5	Guêpe	0	non		
78	V	8	Guêpe	0	non		
82	V	5	Abeille	0	non		
83	V	10	Guêpe	0	non		
84	V	5	Guêpe/Abeille	0	non	Négatif à l'arrêt, 2 ans, 4ans, 6 ans.	Classe 0 à l'arrêt et 2ans, classel à 4 et6 ans
85	V	5	Frelon	0	non		
91	P+A	5 7	Frelon	III	non médecin	Négatif à l'arrêt, 1an et 3 ans pour A 10-1 à l'arrêt et 1 an puis négatif à 3 ans pour P	Classe 0 pour les 2 venins
95	A	5	Abeille	0	non		
100	V	2	?	II	non		
103	V+P	4	Guêpe	0	non		
106	V+A	6	Guêpe/Abeille	0	non		

6 – Bilan de l'étude

L'étude a porté sur 108 patients. La moyenne d'âge en début de désensibilisation est de 41,4 ans environ ; on note une répartition de 2/3 d'hommes et 1/3 de femmes.

La majorité des patients (91 %) a été désensibilisée à un seul venin. Parmi eux, 76 % ont été désensibilisés à vespula, 12 % à l'abeille, 8 % à poliste et 4 % à frelon.

La durée de la désensibilisation la plus fréquente est de 5 ans, chez 58,2 % des patients ; 20,4 % ont eu une désensibilisation de 5 à 7 ans.

Lors du bilan initial, pour les simples désensibilisations :

- les IDR étaient positives dans 86,7 % des cas
- les IgE étaient de classe supérieure ou égale à 2 chez 71,4 %.

Lors du bilan à 5 ans (réalisé chez 84 patients) : on note pour les IDR une négativation chez 36,9 % des patients et une diminution chez 20,3 % des patients, soit une amélioration des IDR chez 57,2 % des patients. Pour les IgE spécifiques, on retrouve une amélioration du taux chez 47,6 % des patients.

En cours de traitement, 40,7 % des patients ont été repiqués spontanément et aucun n'a présenté de réaction systémique sévère.

Un questionnaire a été adressé aux 108 patients, 82 patients ont répondu soit 76 %. Parmi eux, 33 % sont retraités et 16 % ont une activité à risque.

On retrouve une notion d'allergie, en dehors des hyménoptères, chez 29 % des patients et un terrain atopique familial chez 35,3 % des patients.

Parmi les 82 patients, 17,1 % suivent un traitement antihypertenseur (tel que β -bloquant, IEC, AA II...) qui constitue un facteur de risque.

52,4 % des patients (soit 43) ont été repiqués par un hyménoptère après l'arrêt de la désensibilisation et parmi eux, 2 patients ont présenté une réaction de stade III selon Müller (dont 1 qui n'a pas été désensibilisé, puisque moins d'un mois, pour intolérance au traitement), 1 de stade II et 1 de stade I.

Ces patients étaient porteurs de facteurs de risque, lors des repiquères, tels que :

- une désensibilisation inférieure à 5 ans
- des piqûres multiples
- âge élevé et des facteurs cardiovasculaires
- possession de ruches.

Concernant les repiqûres après l'arrêt de la désensibilisation et selon les réponses au questionnaire, nous avons un recul de quelques mois à 10 ans suivant les patients.

En ce qui concerne les mesures préventives, 34 patients soit 41,4 % affirment prendre des précautions pour éviter les piqûres. Certains s'exposent toujours à des risques importants : 11 d'entre eux vivent à proximité des ruches et certains effectuent même la récolte du miel.

La majorité de nos patients ont un habitat rural et s'adonnent régulièrement à des activités de loisirs en plein air et notamment le jardinage. Cette population est donc fortement exposée aux repiqûres.

En revanche, pour les paramètres immunologiques, seuls 2 patients ont eu des bilans à 5 ans et à 6 ans après l'arrêt de l'immunothérapie.

7 – Discussion

Selon les données de la littérature, il existe un risque de réaction systémique d'environ 5 à 10 % par piqûre après l'arrêt de la désensibilisation, même 10 ans après et même en présence de tests cutanés négatifs. [28, 52]

Cependant le seul moyen, pour conserver un risque inférieur à 2 %, serait de poursuivre la désensibilisation à vie. [28]

Concernant notre étude réalisée à Limoges sur 108 patients après l'arrêt de leur désensibilisation, alors que plus de 50 % des patients ont été victimes d'au moins une piqûre d'hyménoptère, seulement 3,7 % ont présenté une réaction allergique systémique dans les années qui ont suivi l'arrêt de la désensibilisation ; ils étaient de plus porteurs de facteurs de risque (désensibilisation de moins de 5 ans, traitement par β -bloquant, antécédent cardiaque, possession de ruche, piqûres multiples à la tête). Ces 3 patients n'avaient pas posé de problèmes de tolérance lors de la désensibilisation, pour un patient seulement nous avons un suivi immunologique après l'arrêt de la désensibilisation. Pour eux, les repiqûres ont eu lieu de 5 à 8 ans après l'arrêt de l'immunothérapie.

Pour Müller [44bis] , parmi 322 patients désensibilisés pendant au moins 3 ans, 200 furent repiqûés 1 à 7 ans après l'arrêt de la désensibilisation, et 12,5 % ont développé une

réaction généralisée ; les rechutes étaient plus fréquentes chez les patients désensibilisés moins de 4 ans.

Dans l'enquête nationale rétrospective de 1995, [61], 250 patients ont été repiqués avec un total de 286 piqûres, il a été observé 2 % de réactions générales, dans l'année suivant l'arrêt de l'immunothérapie. La durée des traitements a été inférieure à 3 ans dans 61 cas, de 3 à 5 ans dans 94 cas ou supérieure à 5 ans dans 131 cas.

89,8 % de nos patients ont été désensibilisés pendant au moins 5 ans.

Une durée minimale de 5 ans est un critère de bonne efficacité du traitement retrouvé chez la majorité des auteurs. [25,44]

Dans notre étude, sur 43 patients repiqués après l'arrêt de la désensibilisation et désensibilisés pendant au moins 5 ans, 83,7 % ont présenté une réaction allergique locale normale, ce qui confirme une bonne efficacité de la désensibilisation menée pendant 5 ans au moins.

Lors du bilan à 5 ans, nous avons observé une négatification des IDR chez 36,9 % des patients contre 23 à 80 % dans la littérature. [16, 38]

Seuls 31 patients ont bénéficié d'un suivi des paramètres immunologiques après l'arrêt de l'immunothérapie, 70 % d'entre eux avaient des IDR négatives à l'arrêt contre 56 % à un an ; 55,6 % avaient des IgE de classe 0 à l'arrêt contre 44 % à un an. On ne note pas une tendance à l'amélioration des paramètres immunologiques un an après l'arrêt de la désensibilisation. 5 à 6 ans après l'arrêt, nous ne pouvons pas conclure, en effet, notre échantillon de patients est trop restreint.

Différentes études tendent à prouver, que dans délai de 6 mois à 4 ans après l'arrêt du traitement, les tests cutanés restent stables voire continuent à s'améliorer par rapport à l'arrêt. [16] Pour les IgE spécifiques, il semble que les taux restent stables d'après les contrôles effectués 1 à 4 après l'immunothérapie.

Après l'analyse du questionnaire, nous avons répertorié des antécédents personnels d'atopie chez 29 % des patients et familiaux chez 35,3 % . Dans la littérature, on note des antécédents atopiques chez 25 % à 40 % des adultes allergiques au venin d'hyménoptère. [49]

CONCLUSION

CONCLUSION

Il apparaît que plus de 90 % des patients allergiques aux venins de vespides sont protégés après immunothérapie contre seulement 75 à 80 % pour le venin d'abeille. [4]

La durée de la désensibilisation influence son efficacité à long terme et une durée minimale de 5 ans est nécessaire pour diminuer les risques de réaction systémique lors d'éventuelles repiqûres après l'arrêt de l'immunothérapie. Cette durée doit tenir compte de la sévérité de la réaction initiale, mais aussi de la présence de facteurs de risques associés, de façon à limiter les risques de récurrence grave après l'arrêt de la désensibilisation.

Les critères d'arrêt s'appuient en général sur :

- o la sévérité de l'accident initial,
- o la diminution ou la négatation des tests cutanés et des RAST,
- o la bonne tolérance des nouvelles piqûres spontanées (ou provoquées),
- o la bonne tolérance de la désensibilisation,
- o la durée du traitement.

Toutefois, il persiste un risque de 5 à 10 % de réaction systémique par piqûre après l'arrêt de la désensibilisation.

Dans notre étude 3,7 % des patients ont présenté une réaction systémique lors d'une repiqûre après l'arrêt de l'immunothérapie.

Le bénéfice de l'immunothérapie s'épuise progressivement 10 à 15 ans plus tard et le risque de réaction systémique devient quasiment identique à celui d'un patient non désensibilisé. [28]

Le seul moyen de conserver un risque faible (< 2 %) serait de poursuivre une désensibilisation à vie.

Par conséquent, il est impératif d'informer les patients du risque faible, mais toujours présent, lors de nouvelles piqûres et d'insister sur l'importance des mesures préventives ainsi que sur le recours à la trousse d'urgence.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) ADESSI B, CREIDI P, VUITTON D, LAURENT R.
Que peut-on attendre d'une désensibilisation accélérée aux venins d'hyménoptères ?
Est-Médecine : Juin 1988 ; tome VIII, n°146, 279-286
- (2) BERCHTOLD E, MAIBACH R, MÜLLER U.
Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine.
Clinical and Experimental Allergy : 1992 ; 22, 59-65
- (3) BERNADY A, TAYTARD A, TUNON DE LARA J.M.
IgE spécifiques et histamino-libération.
Rev.fr.Allergol : 1996, 36(8), 884-888
- (4) BIRNBAUM J, VERVLOET D.
Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, techniques et arrêt.
Rev.fr.Allergol : 1997 ; 37(8), 1063-1069
- (5) BIRNBAUM J, CHARPIN D, VERVLOET D.
Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of 3 protocols.
Clinical and Experimental Allergy : 1993 ; 23, 226-230
- (6) BOLES J.M.
Choc anaphylactique par piqûre d'hyménoptère.
Revue du Praticien. Médecine générale : Juillet 1996 ; n°348, 2p
- (7) BOLES J.M.
Que faire en cas de choc anaphylactique par piqûre d'hyménoptère.
Revue du Praticien. Médecine générale : Juillet 1993 ; tome 7, n°224, 19-23

- (8) BOUSQUET J, GODARD P, MICHEL F.B.
Allergologie.
Edition Ellipses : 1993
Allergie aux hyménoptères et aux diptères ; chap 14, 253-260
- (9) BOUSQUET J, GODARD P, MICHEL F.B, GUERIN B, NORMAN PH.
Désensibilisation spécifique.
Edition Masson : 1988 ; 200p
- (10) BOUSQUET J, KNANI J, VELASQUEZ G, MENARDO J.L, GUILLOUX L.
Evolution of sensitivity to hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years.
J.Allergy.Clin.Immunol : December 1989 ; 84, 944-950
- (11) BOUSQUET J, MÜLLER U.R, DREBORG S, JARISCH R.
Immunotherapy with Hymenoptera venoms.
Allergy: 1987; 42, 401-413
- (12) BREHLER R, WOLF H, KÜTTING B.
Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections.
J.Allergy.Clin.Immunol : 2000 ; 105, 1231-1235
- (13) CHARPIN D, VERVLOET D, TAFFOREAU M.
Allergie aux hyménoptères : Fréquence et degré d'information du public.
La Presse Médicale : Juin 1998 ; 17(25), 1309-1311
- (14) CHOPARD J.L.
Responsabilité médicale et urgences en allergologie.
Rev.fr.Allergol.Immunol.Clin :2001 ; 41, 336-340

- (15) COOLS M, VAN BEVER H.P, WEYLER J.J, STEVENS W.J.
Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust and grass pollen.
Allergy : 2000 ; 55, 69-73
- (16) COURBET A.
Suivi de 101 désensibilisations aux venins d'hyménoptères chez 95 patients : surveillance à 6 mois, 2 ans et 4 ans d'interruption de traitement.
Th.Univ.Med.Besançon : 1995 ; 95021, 171p
- (17) DAVID B, GREGOIRE C, DANDEU J.P.
Venins d'hyménoptères. Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins.
Rev.fr.Allergol : 1997; 37(8), 1057-1062
- (18) DEMOLY P, MICHEL F.B, BOUSQUET J.
Mécanismes des tests cutanés.
Rev.fr.Allergol : 1997 ; 37(7), 843-846
- (19) DES ROCHES A, PARADIS L, KNANI J, HEJJAOUI A, DHIVERT H.
Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract.V.
Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation.
Allergy : 1996 ; 51, 430-433
- (20) DHIVERT-DONNADIEU H, BOUSQUET J.
La désensibilisation est elle utile ?
Revue du Praticien : 1995 ; 45, 1989-1990
- (21) DURHAM S.R, WALKER S.M, VARGA E.M.
Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.
The New England Journal of Medecine : August 1999 ; 468

- (22) DUTAU G.
Allergie aux venins d'hyménoptères.
Tempo Medical : Juin 1989 ; n°351 B, 17-23
- (23) DUTAU G.
Guide pratique d'allergologie.
MMI Edition : 2000 ; 293p
- (24) GALOPPIN L, PONVERT C.
L'histamine.
Rev.fr.Allergol : 1997 ; 37(7), 865-880
- (25) GOLDEN D.B.K, KWITEROVICH K.A.
Discontinuing venom immunotherapy : extended observations.
J.Allergy.Clin.Immunol : 1998 ; 101, 298-305
- (26) GOLDEN D.B.K.
Fatal insect allergy discontinuation of venom immunotherapy.
J.Allergy.Clin.Immunol : May 2001 ; 107(5), 925
- (27) GOLDEN D.B.K, BONNIE I, ADDISON B.A, JYOTHI GADDE B.A.
Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy.
J.Allergy.Clin.Immunol : August 1989 ; 84(2), 162-167
- (28) GOLDEN DBK, KAGEY-SOBOTKA A, LICHTENSTEIN L.M.
Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy.
J.Allergy.Clin.Immunol : February 2000 ; 105(2), 385-390
- (29) GRAFT D.F, GOLDEN D.B.K, REISMAN R.E.
Position statement. The discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy.
J.Allergy.Clin.Immunol : 1998 ; 101(5), 573-575

- (30) GUERIN-MARCHAND C, REYNAUD C.
L'allergie, maladie de notre temps ?
Edition Phare International : 2001 ; 15-34
- (31) HADDAD T, AUTEGARDEN J.E, LÉVY D.A.
Devenir des patients repiqués après l'arrêt de la désensibilisation au venin
d'hyménoptère.
Rev.fr.Allergol : 1994 ; 34(2), 197
- (32) HASSELMANN M, BESSOT J.C, ANDRÈS CH, LUTUN PH.
Conduite à tenir devant une piqûre d'hyménoptère.
J.Med.Strasbourg : 1996 ; 22(3), 145-148
- (33) HERMAN D.
Allergie aux venins d'hyménoptères : diagnostic.
www.allergonet.com/Articles/ArticleallergieveninsHymenoptHerman.htm
- (34) HERMAN D.
Les urgences allergiques.
Rev.fr.Allergol : 1996 ; 36(8), 1000-1004
- (35) HERMAN D, GUINNEPAIN M.T, SMIEJAN J.M, LAURENT J.
Manifestations cutané-muqueuses de l'allergie aux venins d'hyménoptères.
Modalités de l'immunothérapie spécifique.
Rev.fr.Allergol : 1997 ; 37(5), 579-584
- (36) JACOBSEN L, NÜCHEL PETERSEN B, WIHL J.A.
Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts.IV.
Result from long-term (6-year) follow-up.
Allergy : 1997 ; 52, 914-920

- (37) JUBERTIE B.
Les interruptions de désensibilisation aux venins d'hyménoptères : étude de 44 dossiers.
Th.Univ.Med.Limoges : 1996 ; 104, 43p
- (38) KANNY G, CROIZIER A, RAGAZZINI J.P, MONERET-VAUTRIN D.A.
Suivi immunologique des désensibilisations aux venins d'hyménoptères.
Intérêt du test de Maunsell.
Rev.fr.Allergol : 1993; 33(4), 274-283
- (39) LIGHT W.C.
Insect sting fatality 9 years after venom treatment.
J.Allergy.Clin.Immunol : May 2001 ; 107(5), 925
- (40) MCDOUGLE L, KLEIN G.L, HOEHLER F.K.
Management of hymenoptera sting anaphylaxis: a preventive medicine survey.
The journal of Emergency Medicine: 1995; 13(1), 9-13
- (40bis) MENARDO J.L, BOUSQUET J, VILLE G.
Désensibilisation au venin d'hyménoptères chez l'enfant.
Arch.Fr.Pediatr : 1983; 40, 543-547
- (41) MOLINA C.
L'allergie à l'aube du troisième millénaire.
Edition Médecine/science : 1995, 1-23
- (42) MOLKHOU P, PINON C.
Allergologie.
Edition Flammarion : 1992
Allergie aux insectes ; chap 65, 882-899

- (43) MOSBECK H, MALLING H.J, BIERING I, BOUADT H, SOBERG M.
Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified.
Allergy : 1986 ; 41, 95-103
- (44) MÜLLER U, MOSBECH H.
Position Paper : immunotherapy with hymenoptera venoms.
Allergy : 1993 ; 48, 37-46
- (44bis) MÜLLER U, LERCH E.
Duration of venom immunotherapy.
J.Allergy.Clin.Immunol: 1997, 99, 271-272
- (45) OUDE ELBERINK J.N.G et al.
Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis.
J.Allergy.Clin.Immunol : January 1997 ; 99, 153-154
- (46) PERRIN L.F.
Allergologie pratique.
Edition Masson : 1998 – 3^{ième} édition
Allergie aux insectes piqueurs ; chap 8, 139-145
- (47) PHAM-DELEGUE M.H.
Connaître et découvrir les abeilles.
Edition Minerva : 1999, 22-190
- (48) Piqûre d'insectes/venin d'hyménoptère.
www.abcallergie.com/hymenoptere.las
- (49) PONVERT C, PAUPE J, SCHEINMANN P.
La désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.
Rev.fr.Allergo : 1997; 37(8), 1070-1077

- (50) PONVERT C, PAUPE J, SCHEINMANN P.
L'allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.
Rev.fr.Allergol.Immunol.Clin : 2000 ; 40, 804-810
- (51) PONVERT C.
Physiopathologie et grands principes diagnostiques et thérapeutiques des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.
Rev.fr.Allergol Immunol Clin : 2000 ; 40, 793-803
- (52) PONVERT C, SCHEINMANN P.
Quoi de neuf dans l'allergie aux venins d'hyménoptères ? Une revue critique de la littérature récente (fin 2000-début 2001).
Rev.fr.Allergol.Immunol.Clin : 2001 ; 41, 691-695
- (53) PORTNOY J.M, MOFFITT J.E, GOLDEN D.B.K.
Stinging insect hypersensitivity : a practice parameter.
J.Allergy.Clin.Immunol : May 1999 ; 103, 963-980
- (54) RANCE F, ADROVER-LEVY L, JUCHET A.
Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent.
Rev.fr.allergol : 1994 ; 34(2), 137-140
- (55) REIMERS A, HARI Y, MÜLLER U.
Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial.
Allergy 2000 ; 55, 484-488
- (56) ROSS R.N, NELSON H.S, FINEGOLD I.
Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity : a meta-analysis.
Clinical Therapeutics : 2000 ; 22(3), 351-358

- (57) SABBAH A.
Allergologie et Immunologie clinique.
Edition Médicales Internationales
L'allergie aux venins d'hyménoptères, chap. 28, 431-438
- (58) SABBAH A, HASSOUN S, DROUET M, LAURET MG, DOUCET M.
Le syndrome guêpe/moustique.
Allergie et Immunologie : 1999 ; 31(6), 175-184
- (58bis) SCHUBERTH K.C, GOLDEN D.B.K et al.
Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant.
Rev.fr.allergol :1983, 23, 73-77
- (59) SONNEVILLE A, LOUSTANAU O, AIT TAHAR H, MENELET I.
Intérêt du dosage des IgE et IgG4 spécifiques dans le suivi d'un traitement
d'immunothérapie aux venins d'hyménoptères : à propos de 82 cas.
Allergie et Immunologie : 2000 ; 32(1), 20-25
- (60) SOUMAILLE S.
J'ai envie de comprendre les allergies.
Edition Médecine et Hygiène : 1999 ; 159 p
- (61) TROISIEME TABLE RONDE du 7 Octobre 1995.
L'allergie aux venins d'hyménoptères.
Paris : Edition Dome-Hollister-Stier, 41 p
- (62) VALENTINE D, SCHUBERTH C, KAGEY-SOBOTKA A.
Intérêt de la désensibilisation spécifique dans les allergies au venin d'hyménoptère
chez l'enfant.
The New Journal of Medicine ; 1991, 27-30
- (63) VALLET B, MITTLER B, FLUSIN J.L.
Conduite à tenir devant morsures, griffures et envenimation en urgence.
Encycl.Med.Chir(Elsevier,Paris),Urgences, 24-117-A-20 : 1996, 8p

- (64) VISSCHER P.K, VETTER S, CAMAZINE S.

Removing bee stings.

Lancet : 1996 ; 348, 301-302

- (65) ZAHRADNIK J.

Le guide des abeilles, guêpes et fourmis. Les hyménoptères d'Europe.

Edition Hâtier :1991, 174p

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>I - L'HISTOIRE DE L'ALLERGIE</u>	10
1. <u>Anecdotes</u>	11
2. <u>L'histoire scientifique de l'allergie</u>	13
3. <u>Les grandes étapes des découvertes scientifiques</u>	14
3.1 Les grandes découvertes de l'immuno-allergologie	14
3.1.1 L'hypersensibilité immédiate : les anticorps	14
3.1.2 L'hypersensibilité retardée	15
3.2 Les grandes découvertes en matière d'allergènes	15
3.3 Les grandes découvertes thérapeutiques en allergologie	16
<u>II - LES HYMENOPTERES</u>	18
1. <u>Entomologie des insectes piqueurs</u>	19
2. <u>L'ordre des hyménoptères</u>	20
3. <u>La famille des Apidae</u>	22
3.1 Les abeilles	22
3.1.1 Description générale	22
3.1.2 L'appareil vulnérant	22
3.1.3 La société des abeilles domestiques	23
3.1.4 Les produits de la ruche	24
3.2 Les bourdons	27
4. <u>La famille des Vespidae</u>	27
4.1 Les guêpes	28
4.1.1 Les polistes ou wasps paper	28
4.1.2 Les vespula	28
4.2 Les frelons ou vespa	28

5. <u>Les venins d'hyménoptères</u>	29
5.1 Recueil des venins	29
5.2 Composition des venins	29
5.2.1 Le venin d'abeille	31
5.2.2 Le venin de vespidae	33
5.2.3 Autres constituants des venins	34
5.3 La réactivité croisée	36
5.4 The wasp/mosquito syndrome	37

III – LES ACCIDENTS DUS AUX PIQURES D'HYMENOPTERES 39

1. <u>Physiopathologie des accidents</u>	40
1.1 Les réactions toxiques	40
1.2 Les phénomènes immunoallergiques	41
1.2.1 Rappels : la classification de Gell et Coombs	41
1.2.2 L'anaphylaxie	41
a) Définition	41
b) Mécanismes	42
2. <u>Epidémiologie</u>	43
3. <u>Histoire naturelle de l'allergie au venin</u>	44
4. <u>Les manifestations cliniques</u>	45
4.1 Les manifestations immédiates	45
a) La réponse normale	45
b) La réaction locale allergique	45
c) Les réactions systémiques	46
d) Le choc anaphylactique	47
e) Classification des manifestations allergiques	47
4.2 Les manifestations retardées et semi- retardées	49
5. <u>Diagnostic</u>	49
5.1 L'anamnèse	49

5.2	Les tests cutanés	50
5.2.1	Les pricks tests	50
5.2.2	Les intradermoréactions	51
5.3	Les tests de provocation	52
5.4	Les tests immunologiques	52
5.4.1	Les IgE sériques totales	52
5.4.2	Les IgE sériques spécifiques	52
5.4.3	Les IgG4 spécifiques	53
5.4.4	Les autres tests	54
6.	<u>Traitement</u>	54
6.1	Les mesures prophylactiques	54
6.2	La conduite à tenir en cas de piqûre par un hyménoptère	55
6.3	Le traitement du choc anaphylactique	56
6.4	La trousse d'urgence	58
6.5	La prévention secondaire	58

IV – LA DESENSIBILISATION 59

1.	<u>Introduction</u>	60
2.	<u>Les indications</u>	60
2.1	Chez l'adulte	60
2.2	Les cas particuliers	63
2.2.1	La femme enceinte	63
2.2.2	Le sujet âgé	63
2.2.3	Les patients sous β -bloquants	63
2.2.4	Les apiculteurs	63
2.2.5	Les enfants	64
3.	<u>Le choix des venins</u>	66
4.	<u>Les protocoles d'immunothérapie spécifique</u>	67
5.	<u>Les doses d'entretien</u>	70
6.	<u>Les effets secondaires</u>	70

7. <u>Conduite à tenir et prévention face aux effets secondaires de la désensibilisation</u>	71
8. <u>Efficacité de la désensibilisation</u>	73
8.1 La tolérance aux nouvelles piqûres	73
8.2 L'évolution des tests cutanés	74
8.3 L'évolution des IgE spécifiques	75
8.4 L'évolution des IgG4	75
8.5 Le test de Maunsell	76
9. <u>Durée de la désensibilisation</u>	76
10. <u>Critères d'arrêt</u>	79
11. <u>Devenir après l'arrêt de la désensibilisation</u>	80

V – ETUDE DE 108 PATIENTS ALLERGIQUES AUX VENINS D'HYMENOPTERES : AU COURS ET APRES L'IMMUNOTHERAPIE

1. <u>Matériels et méthodes</u>	84
1.1 Age des patients	91
1.2 Sexe	94
1.3 Antécédents allergiques	94
1.4 Facteurs de risque cardiovasculaire	94
1.5 Stade de l'accident clinique ayant motivé la désensibilisation	95
2. <u>Diagnostic de l'allergie</u>	95
2.1 Résultats des IDR lors du bilan initial	97
2.2 Résultats des IgE spécifiques lors du bilan initial	97
3. <u>La désensibilisation</u>	98
3.1 Technique	98
3.2 Répartition de la désensibilisation	98
3.3 Désensibilisation simple	99

3.4	Double désensibilisation	99
3.5	Tolérance de la désensibilisation	99
3.6	Durée de la désensibilisation	101
3.7	Bilans à 5 ans	102
4.	<u>Suivi après l'arrêt de la désensibilisation</u>	104
4.1	Evolution des paramètres immunologiques	104
4.1.1	Evolution des IDR	104
4.1.2	Evolution des IgE spécifiques	106
4.1.3	Evolution des IgG4	106
4.1.4	Evolution chez les patients désensibilisés à 2 venins	107
4.2	Réponses au questionnaire	108
4.2.1	Profession des patients	108
4.2.2	Traitements en cours	108
4.2.3	Présence d'un terrain atopique	108
4.2.4	Fréquence et tolérance des repiquères	109
4.2.5	Précautions et activités à risque	110
4.2.6	Autres membres allergiques dans la famille	110
5.	<u>Résultats de la désensibilisation</u>	115
6.	<u>Bilan de l'étude</u>	117
7.	<u>Discussion</u>	118
	<u>CONCLUSION</u>	120
	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	122
	<u>TABLE DES MATIERES</u>	133
	<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	139

SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 104

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CLAUSTRE Delphine (épouse TALAYRACH). — Désensibilisation aux hyménoptères. Suivi et devenir de 108 patients après l'immunothérapie. — 140 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Méd.; Limoges; 2002).

RESUME :

Alors que les piqûres d'hyménoptères sont responsables de 20 à 30 cas de décès par an en France, la désensibilisation reste la meilleure prise en charge de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Celle-ci répond à des critères bien définis pour sa mise en place, sa durée, son arrêt... Son efficacité varie de 75 à 90 % selon le type de venin utilisé.

Nous avons étudié 108 patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères, lors de la désensibilisation et surtout après l'arrêt, à l'aide des paramètres immunologiques et de la clinique, lors des consultations de suivi, mais également grâce à un questionnaire que nous leurs avons adressé et auquel 76 % des patients ont répondu.

52,4 % de ces patients ont été repiqués après l'arrêt de la désensibilisation et seulement 3,7 % d'entre eux ont présenté des réactions allergiques généralisées (ces 3 patients ont respectivement présenté une réaction de stade I, II, III selon la classification de Müller).

Chez nos 108 patients désensibilisés nous avons retrouvé une durée minimale de désensibilisation d'au moins cinq ans pour 89,8 % d'entre eux.

Cette étude permet de mettre en évidence une bonne efficacité de la désensibilisation, même après son arrêt, chez une majorité de patients désensibilisés au moins cinq ans, selon des critères bien définis.

Malgré tout, il est impératif d'informer les patients du risque faible, mais toujours présent, lors de nouvelles piqûres et d'insister sur l'importance des mesures préventives ainsi que sur le recours à la trousse d'urgence.

MOTS CLES :

- Hyménoptères.
- Désensibilisation.
- Suivi.
- Repiquures.
- Efficacité.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur MELLONI.
Juges : Monsieur le Professeur BUCHON.
Monsieur le Professeur DUMONT.
Monsieur le Professeur PREUX.
Directeur : Monsieur le Docteur TOURAINE.
