

# »»» ALLERGIE »»» AUX INSECTES

HYMÉNOPTÈRES, MOUSTIQUES ET TAONS

Joëlle Birnbaum, François Lavaud, Xavier Van der Brempt  
et le Groupe de travail Insectes SFA/ANAFORCAL



En partenariat avec  
 STALLERGENES



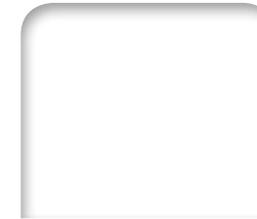
### Auteurs ayant participé à la rédaction de cet ouvrage

Etienne Beaudouin  
Joëlle Birnbaum  
Evelyne Bloch-Morot  
Jean-Luc Bourrain  
Jean-Louis Brunet  
Colette Chappard  
Yvonne Delaval  
Martine Drouet  
Charles Dzviga  
Bruno Girodet  
Laurence Guilloux  
Marie-Thérèse Guinépain  
Nicolas Hutt  
Jean-Pierre Jacquier  
Claude Lambert  
Jérôme Laurent  
François Lavaud  
Catherine Neukirck  
Jean-Marc Rame  
Jean-Marie Renaudin  
Claire Schwartz  
Isabelle Sullerot  
Xavier Van der Brempt  
François Wessel

## » Les Hyménoptères



Guêpe eumène



Guêpe poliste



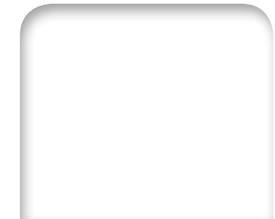
Frelon



Guêpe scolie



Guêpe vespula



Frelon chinoise



Abeille domestique



Guêpe fouisseuse



Bourdon



Fourmi



Abeille charpentière

Remerciements aux partenaires qui nous ont permis de réaliser cet ouvrage :  
Le laboratoire Stallergenes  
La Société Française d'Allergologie et l'Anafocal

## » Table des matières

<b>Préface</b>	<b>5</b>
<i>Daniel Vervloët</i>	
<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<i>Joëlle Birnbaum</i>	
<b>Entomologie</b>	<b>8</b>
<i>Jean-Louis Brunet</i>	
<b>Composition des venins et des salives</b>	<b>17</b>
<i>François Lavaud, Etienne Beaudouin</i>	
<b>Epidémiologie</b>	<b>42</b>
<i>Xavier Van der Brempt, Isabelle Sullerot, Claire Schwartz</i>	
<b>Manifestations cliniques</b>	<b>52</b>
<i>Jean Luc Bourrain, Joëlle Birnbaum, Martine Drouet, Jean Pierre Jacquier</i>	
<b>Arguments du diagnostic</b>	<b>68</b>
<i>Joëlle Birnbaum, Evelyne Bloch-Morot, Yvonne Delaval, Charles Dzviga, Laurence Guilloux, Claude Lambert, Jérôme Laurent, Jean Marc Rame</i>	
<b>Traitement</b>	<b>104</b>
<i>Joëlle Birnbaum, Colette Chappard, Martine Drouet, Bruno Girodet, Marie-Thérèse Guinnpain, Catherine Neukirch, François Wessel</i>	
<b>Prévention des piqûres et morsures de diptères</b>	<b>137</b>
<i>Nicolas Hutt, François Lavaud</i>	
<b>Aspects médico-légaux liés à la profession</b>	<b>152</b>
<i>Jean-Marie Renaudin</i>	

## » Préface

En 1974, j'étais aux Etats-Unis pour 1 an à Buffalo, dans la région des Grands Lacs et je me souviens d'un jour où mes patrons, Carl Arbersman et Bob Reisman m'ont demandé d'aller chercher près de Philadelphie des précieux tubes contenant du venin de guêpe lyophilisé.

C'était l'époque où l'on commençait à réaliser que les corps totaux n'étaient probablement pas efficaces pour le diagnostic et le traitement des allergies aux hyménoptères.

C'est cette même année, 1974, où L. Lichtenstein publie, dans le « *New England Journal of Medicine* », le cas d'un enfant de 4 ans, fils d'apiculteur, traité par un mélange de corps totaux pour un choc anaphylactique et qui présente suite à une nouvelle piqûre une réaction très sévère. La sœur, quant à elle, est décédée de la même allergie malgré un traitement de désensibilisation également par corps totaux. Le jeune garçon bénéficiera alors d'une désensibilisation par venin avec succès.

Il a fallu pourtant encore plusieurs années, jusque dans les années 1980, pour convaincre les allergologues, dans leur totalité, de renoncer aux corps totaux.

Depuis, que de progrès quant à la connaissance des moyens de diagnostic, des facteurs prédictifs, des mécanismes de l'allergie aux hyménoptères.

Les trois mousquetaires, Joëlle Birnbaum, Bruno Girodet, François Lavaud, aidés d'une équipe d'allergologues passionnés, ont entrepris d'écrire ce livre sur les allergies aux insectes.

Je sais au combien il est difficile d'arriver à coordonner un ouvrage où de nombreux auteurs sont impliqués. Ils ont réussi et chacun d'entre nous pourra avoir un « *State of the Art* » de cette question. Chacun d'entre nous, pourra être fier de voir à travers cet exemple, combien l'allergologie est une discipline dynamique, passionnante, progressant sans cesse, transversale et qui au combien, mériterait le statut de spécialité à part entière.

Je remercie tous ceux, auteurs, partenaires, éditeurs qui ont permis la réalisation de cet ouvrage. Je suis fier et heureux d'avoir été choisi pour en écrire ces quelques lignes.

Et maintenant, bonne lecture.

**Professeur Daniel Vervloët**  
*Président de la Fédération Française d'Allergologie*

## » Introduction

L'histoire de l'allergie aux venins d'insecte remonte à 2674 avant J-C avec la mort du pharaon Ménès après une piqûre d'Hyménoptère. Il faut attendre 1930 pour les premières désensibilisations aux extraits de corps totaux d'abeille et de guêpe, et 1974 pour les désensibilisations avec les extraits de venins purs.

Les trois dernières décennies ont vu la prévalence des maladies allergiques augmenter de manière significative, avec même un doublement entre 1995 et 2000. L'allergie aux hyménoptères n'échappe pas à cette règle avec 3 % des adultes et 0,5 % des enfants présentant une réaction systémique lors d'une piqûre. Ce chiffre peut atteindre jusqu'à 40 % chez les sujets exposés, notamment les apiculteurs, surtout amateurs, et leur famille. Il faut savoir que la sensibilisation aux venins d'hyménoptère dans la population générale est estimée jusqu'à 25 % mais qu'il n'existe pas de critères permettant de reconnaître parmi les patients sensibilisés, ceux qui vont développer une réaction systémique à une prochaine piqûre. Les piqûres d'hyménoptère peuvent induire une allergie mortelle. Plusieurs décès sont rapportés par an en France, et plusieurs centaines en Europe.

Le diagnostic est d'abord clinique. C'est la nature de la réaction clinique secondaire à la piqûre qui va guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique. L'interrogatoire est donc primordial. Il va d'abord chercher à identifier l'insecte coupable. Outre la description par le patient, l'identification est fortement facilitée par l'utilisation de fiches en couleur avec des photos des insectes. La clinique doit être détaillée permettant ainsi de classer la réaction en stades de gravité. Si les réactions sous forme de manifestations cutanéomuqueuses ou cardio-respiratoires sont faciles à classer, le diagnostic clinique est plus difficile en cas de malaise sans mesure tensionnelle. Cette imprécision peut faire classer la réaction soit en légère-moderée soit en réaction sévère en l'absence de valeur tensionnelle notée. Cet élément est quasiment toujours absent, or c'est sans doute le plus important à noter par le médecin appelé auprès du patient.

Pour les hyménoptères, devant une réaction systémique qui peut aller de l'urticaire généralisée au choc anaphylactique, un bilan allergologique s'impose. Les tests cutanés en sont la première étape et reposent sur les IDR jusqu'à la concentration de 1µg/ml pour les venins d'abeille, guêpe *Vespa* et *Polistes*. Les prick tests sont moins sensibles que les IDR. Le dosage des IgEs n'est pas indispensable au diagnostic si la clinique est confirmée par les tests cutanés. Néanmoins, ils sont utiles pour affiner le diagnostic, surtout avec l'arrivée des recombinants. Actuellement, 4 recombinants unitaires sont à disposition: rApi m 1, rVes v 1, rVes v 5 et r Pol d 5. Les allergènes recombinants permettent dans certaines situations cliniques de différencier les polysensibilisations liées à des allergènes communs (hyaluronidases) ou aux carbohydrates, des vraies allergies. En cas de diagnostic difficile, comme les discordances entre la clinique et la biologie ou un bilan négatif, le test d'activation des basophiles est indiqué. Ce test ne doit jamais être réalisé en première intention. Le dosage des IgGs n'a pas d'intérêt diagnostique en routine. Il peut parfois venir en aide en cas de non identification de l'hyménoptère, ou d'une polysensibilisation cutanée et sérique, s'il est réalisé dans le mois qui suit la piqûre avec réaction. L'augmentation des IgGs pour un hyménoptère et non pour l'autre orientera l'identification vers l'hyménoptère pour lequel une augmentation des IgGs est notée.

Pour les autres insectes comme les moustiques et les taons, les tests cutanés comme les IgEs qui utilisent les corps totaux ont une mauvaise sensibilité et ne sont pas d'une grande aide au diagnostic, mais les allergies sévères à ces insectes sont rares.

Le traitement repose sur 3 aspects : les mesures prophylactiques, le traitement des accidents immédiats et le traitement de fond.

- Les mesures prophylactiques consistent à informer le sujet allergique aux hyménoptères des risques de récurrences en cas de nouvelle piqûre. De ce fait il faut l'inciter à respecter les consignes de prudence visant à réduire le risque de piqûre : éviter de stationner près de ruches ou d'essaims, de marcher pieds nus, de porter des vêtements de couleurs vives, limiter l'usage des parfums, des déodorants, pique-niquer avec prudence, ne pas s'agiter en présence d'hyménoptères, éviter de rester au soleil le corps mouillé ou recouvert d'huile solaire, et surtout être porteur d'une trousse d'urgence qui doit contenir de l'adrénaline auto-injectable. En cas de piqûre d'abeille, il importe de retirer rapidement le dard demeuré dans la peau, en évitant de le comprimer afin de ne pas injecter le contenu restant du sac à venin.

- Le traitement de la réaction immédiate dépend de sa gravité. Les réactions locales peu étendues seront traitées par application locale de glace, avec au besoin administration d'un antihistaminique en cas de prurit important. Dans les réactions loco-régionales sévères, l'adjonction de corticoïdes oraux pendant 2 à 5 jours paraît justifiée, associés aux antihistaminiques. Les réactions systémiques, quel que soit le type, imposent un traitement d'urgence : allonger le patient en position tête basse, jambes relevées à 90° ; appeler le médecin ou le SAMU ; si apparition de signes cardio-respiratoires, injection d'adrénaline auto-injectable si disponible.

- Le seul traitement efficace en cas de réaction systémique est la désensibilisation spécifique.

L'efficacité de l'immunothérapie (ITS) aux venins d'hyménoptères est bien documentée. L'indication de ce traitement se fonde sur l'anamnèse d'une réaction généralisée à la piqûre d'une abeille, d'une guêpe ou d'un autre hyménoptère, la preuve d'une allergie au venin d'hyménoptères par des tests cutanés et/ou les IgE spécifiques sériques et sur la connaissance de l'histoire naturelle de cette allergie.

L'indication est certaine en présence d'une histoire de réaction sévère avec symptômes cardiovasculaires ou respiratoires et des tests positifs. Les réactions légères ou modérées avec tests positifs et prédominance de symptômes cutanés ne seront traitées par ITS que lorsque le patient est fortement exposé, a développé des symptômes à répétition, a une altération de sa qualité de vie, a une pathologie cardio-vasculaire associée. La durée de l'ITS est au minimum de 5 ans. Plus de 80 % des patients repiqués après l'arrêt de l'ITS restent protégés. Les rechutes sont plus fréquentes chez les patients avec des réactions anaphylactiques très sévères avant le traitement, chez ceux qui développent des réactions allergiques systémiques pendant l'ITS, soit aux injections, soit à des piqûres par l'insecte en question, ou si l'ITS a duré moins de 5 ans (3 ans semblent insuffisants). Par conséquent, une durée de cinq ans est recommandée pour l'ITS, voire même plus longtemps pour les patients ayant des réactions très sévères ou des réactions allergiques au cours de l'immunothérapie, ou pour les sujets très exposés comme les apiculteurs.

## » ENTOMOLOGIE

Jean Louis Brunet, Nicolas Hutt

### A. LES HYMÉNOPTÈRES

#### 1. Classification

#### 2. Les abeilles

#### 3. Les guêpes

### B. INSECTES NON HYMÉNOPTÈRES

#### 1. Taons

#### 2. Moustiques

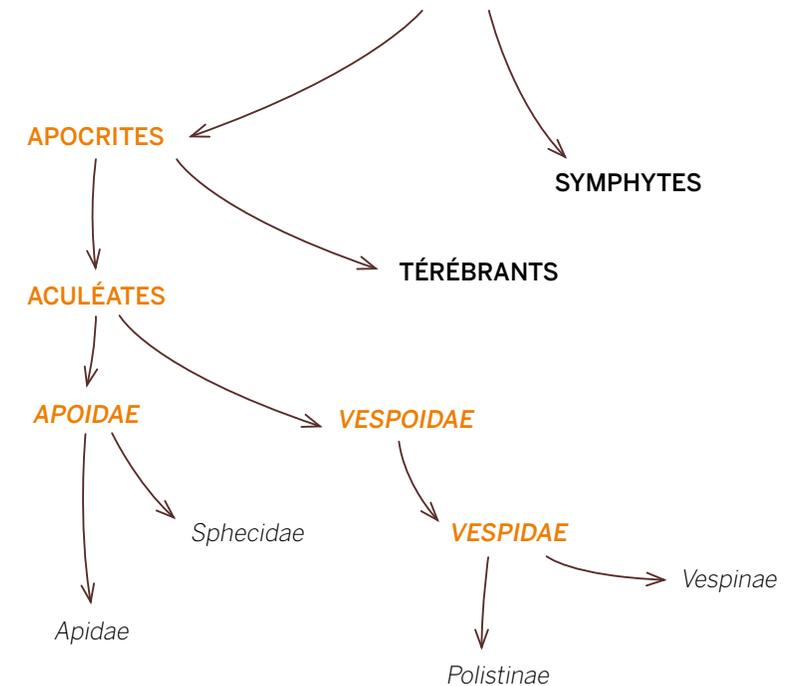
#### 3. Simulies

#### 4. Punaises des lits

### A. LES HYMÉNOPTÈRES

#### 1. Classification

Règne	animal
Embranchement	Arthropodes
Sous-embranchement	Hexapodes
Classe	Insectes
Sous-classe	Ptérygotes
Infra-classe	Néoptères
Super-ordre	Endoptérygotes
Ordre	HYMÉNOTPÈRES



Les Hyménoptères représentent un ordre important, regroupant plus de 100 000 espèces réparties en une centaine de familles et divisé en deux sous-ordres, les symphytes et les apocrites.

Ces chiffres seraient beaucoup plus importants au niveau mondial, nombre d'espèces restant à découvrir et décrire. Les premiers Hyménoptères seraient apparus au Trias et au Crétacé pour les espèces sociales.

Leur taille va pour la plus petite de quelques millimètres à plus de cinq centimètres de long pour certains Pompiles chasseurs d'araignées.

La plupart ont deux paires d'ailes membraneuses couplées en vol par une série de petits crochets. Le premier segment abdominal est fusionné avec le thorax, le deuxième étant resserré en « taille de guêpe ». La forme du pronotum est souvent réduite à un anneau étroit à l'avant du thorax.

La tête, très mobile, est reliée au thorax par un cou étroit et porte des yeux composés et des antennes de forme variable. Les pièces buccales sont de type broyeur-lécheur pouvant déchiqueter une nourriture solide.

Les femelles ont un ovipositeur de taille et de forme variables, grêle et long pour les ichneumons, en forme de scie pour les tenthrèdes ou transformé en aiguillon pour les aculéates. Les œufs sortent par une ouverture située à la base.

Les métamorphoses sont complètes.

Leurs comportements sont aussi diversifiés que leurs aspects, avec des espèces parasites, entomophages, solitaires ou sociales, pour certaines très bénéfiques de par leur rôle pollinisateur, d'autres étant des prédateurs des végétaux.

Les *symphytes* sont caractérisés par l'absence de « taille », l'abdomen faisant suite directement au thorax sur toute sa largeur avec parfois un léger étranglement visible entre les deux.

L'ovipositeur des femelles ressemble à une minuscule scie. Il leur permet de découper des fentes dans les végétaux où elles déposent leurs œufs ; il est à l'origine de leur nom de mouche à scie.

Ils sont plus primitifs et regroupent une large majorité de phytophages, se nourrissant de nectar et de pollen, certaines espèces étant de véritables ravageurs des milieux forestiers et agricoles. Certains sont carnivores et capturent d'autres insectes. Les larves, qui ressemblent à des chenilles de lépidoptères, mangent des végétaux.

Les *apocrites* représentent un sous-ordre beaucoup plus important comprenant de nombreuses espèces parasites et des insectes sociaux comme les guêpes et les abeilles.

Ils sont surtout caractérisés par leur taille de guêpe. Le premier segment de l'abdomen est fusionné avec la partie postérieure du thorax.

Ils sont séparés en deux grands groupes: les térébrants et les aculéates (porte-aiguillons).

- Les térébrants ont un abdomen terminé par une tarière (oviscapte), antennes de 16 articles avec nervation alaire simplifiée.

Ils sont presque tous parasites d'autres arthropodes, surtout des insectes dont ils attaquent les larves. Certains sont même des hyperparasites, parasitant un insecte, lui même vivant déjà aux dépens d'un hôte. Les larves peuvent être très nombreuses et se développent à l'intérieur ou sur le corps de l'hôte.

- Les aculéates comprennent essentiellement les insectes sociaux (à l'exception des termites) avec les vespoïdes (guêpes), les apoïdes (abeilles) et les formicoïdes (fourmis).

L'ovipositeur est transformé en aiguillon (dard) chez les femelles qui va servir à paralyser leurs proies et éventuellement à se défendre. Il n'est jamais visible au repos.

Chez les insectes sociaux, les colonies sont fondées et dirigées par une reine. Elle commence un nid, pond, élève quelques ouvrières stériles, qui vont poursuivre la construction du nid, défendre la colonie et s'occuper des jeunes pendant que la reine continuera à pondre pour augmenter le nombre des ouvrières.

Les reines fécondées peuvent déterminer le sexe de leur progéniture. Les mâles sont issus d'œufs non fécondés alors que les femelles naissent d'œufs fécondés.

Les nids, souterrains ou aériens, sont réalisés avec du bois mâché imbibé de salive.

Ces insectes ont un comportement social évolué pour beaucoup d'entre eux et jouent un rôle important dans la nature, notamment en tant que pollinisateurs, prédateurs ou encore comme parasites.

## 2. Les abeilles

Elles représentent un groupe important et sont réparties en différentes familles (andréridés, anthophoridés, apidés, colléridés, halictidés, mégachilidés, méliittidés).

Les abeilles jouent un rôle fondamental dans la pollinisation des fleurs (arbres, fleurs sauvages et plantes cultivées), se nourrissant de nectar et de pollen.

Leur corps est très poilu avec des pattes arrière comportant des poils raides formant une corbeille à pollens, certaines l'ayant sous forme d'une brosse ventrale. Seules les femelles sont équipées pour transporter le pollen.

Elles apparaissent au début du printemps dès que la température dépasse 12°C.

Il en existe de nombreuses espèces (20 000) qui vivent et travaillent en sociétés plus ou moins évoluées, pour certaines à l'état domestique dans des ruches, mais la plupart sont solitaires, vivant à l'état sauvage.

Les Colléridés (collètes) ont une langue courte et large ; elles font leur nid dans les sols sableux.

Les Andréridés (andrènes) représentent un genre important aux nombreuses espèces, qui nidifient surtout dans la terre, dont :

- *Andrena hattorfiana*, grande abeille brun noir, jaune à l'extrémité de l'abdomen.
- *A. labiata*, les femelles ont des poils dorés sur les pattes, blancs chez les mâles.
- *A. haemorrhoa*, la face est blanche chez la femelle.
- *A. florea*, la tête et le thorax du mâle sont clairs, les antennes sont souvent très courtes.

Les Halictidés (halictes) forment un autre groupe important avec également de nombreuses espèces ; elles volent du printemps à la fin de l'automne :

- *Halictus rubicundus*, aux tibias jaune clair,
- *H. scabiosae*, avec des bandes de poils clairs larges sur l'abdomen,
- *H. tumulorum*, insecte verdâtre avec des pattes claires chez la femelle.

L'abeille charpentière (xylocope violet, famille des Anthophoridés) vole du printemps à l'automne ; elle doit son nom à son goût pour les arbres morts où elle fait son nid. On la reconnaît à sa couleur pratiquement noire et sa taille impressionnante (21-25 mm). Elle est très largement répandue dans tout le bassin méditerranéen. Elle ne pique que très rarement.

L'abeille domestique (*Apis mellifera*, famille des Apidés) est une espèce vivant en colonies ; originaire d'Asie du sud, on la trouve dans le monde entier.

Dans une ruche, il y a 3 sortes d'individus : la reine, quelques centaines de mâles ou faux-bourdon et des milliers d'ouvrières, stériles, qui forment le gros de la colonie et dont la vie active ne dépasse pas quelques semaines. Ces ouvrières fabriquent le miel, destiné à nourrir la colonie et les larves qui sont élevées dans des alvéoles composant les rayons de cire de la ruche.



L'abeille

Les faux-bourçons ne vivent que quelques jours ; l'espérance de vie des ouvrières est de l'ordre de 5 semaines. La reine vit jusqu'à 5 ans.

La société des abeilles est pérenne. La ruche se propage par essaimage et se perpétue indéfiniment.

Les ouvrières ont un aiguillon en forme de harpon, qu'il leur est impossible de retirer après une piqûre à la différence des guêpes qui, elles, peuvent piquer plusieurs fois. Elles meurent après la piqûre.

Les reines sont rarement à l'extérieur de leur ruche sauf pendant les vols nuptiaux ou en cas d'essaimage.

Les mâles, trapus, apparaissent surtout pendant l'été.

Les reines devenues trop âgées sont remplacées par des jeunes issues de larves nourries différemment par les ouvrières ; elles prennent le contrôle des ruches après fécondation.

Les bourçons (*Bombus*, famille des Apidés) sont des abeilles assez grosses, facilement reconnaissables, très poilues, qui forment des colonies annuelles. Les jeunes femelles fécondées à l'automne, seules, vont hiverner.

Les nids sont souterrains, parfois au pied des grandes herbes.

Il en existe de nombreuses espèces que l'on retrouve dans tous les pays du nord au sud. Les femelles sont très petites en début de saison. Les mâles apparaissent en fin d'été.

Ils récoltent le pollen dans des corbeilles sur leurs larges pattes arrière. Ce sont des pollinisateurs importants de nombreuses plantes et ils sont utilisés à cet effet dans les cultures en serre. Les larves sont nourries avec le nectar et le pollen.

Ils ne piquent que si on les provoque.

### 3. Les guêpes

Il en existe de nombreuses espèces, réparties en plusieurs familles (chalcididés, chrysididés, cynipidés, pompilidés, sphécidés, vespidés), que l'on distingue par leur corps et leurs couleurs.

Les guêpes sociales font partie de la famille des vespidés.

Elles font des nids à partir de fibre de bois mastiqué. La reine hiverne et s'occupe de la première portée.

Les ouvrières stériles sont au nombre de quelques centaines à plusieurs milliers ; elles naissent au début de l'été, les mâles apparaissent plus tardivement. La colonie disparaît à l'automne à l'exception des femelles fécondées qui vont hiverner.

La guêpe germanique, *Vespula germanica*, est une espèce très commune ; elle vit dans les régions chaudes et tempérées et se reconnaît à ses 3 taches noires sur la face.

La guêpe commune, *Vespula vulgaris*, est reconnaissable à la bande noire en forme d'ancre qu'elle a sur la face, base des antennes noire et quatre taches jaunes à l'arrière du thorax.

Les adultes se nourrissent de nectar et de différentes matières sucrées. Les larves sont nourries de chenilles et d'insectes ramenés par les ouvrières.

Il existe beaucoup d'autres espèces caractérisées par les dessins de leur tête, du thorax ou de l'abdomen (*Vespula austriaca*, *V. rufa*, *Dolichovespula adulterina*, *media*, *norvegica*, *saxonica*, *sylvestris*...).

La guêpe poliste (*Polistes*) est plus petite avec notamment un abdomen effilé en avant comme en arrière. Il en existe une dizaine d'espèces (*P. dominulus* ou *dominula*, *gallicus*, *associus*, *bimaculatus*, *nimpha*, *omissus*...).

Ce genre se trouve dans le monde entier, et surtout dans le midi pour la France. Les nids sont aériens, constitués d'un seul rayon dans les arbres, sous les toits...

Elle chasse les chenilles.

Le frelon européen est une guêpe jaune et noire de grande taille (25 à 40 mm). Il a des taches roussâtres sur le thorax avec des points noirs sur l'abdomen. *Vespa crabro* est l'espèce rencontrée en France.

Il construit son nid dans les arbres creux, les trous des murs, les cheminées. Les colonies sont composées de quelques centaines d'ouvrières.

Il chasse toutes sortes d'insectes notamment des abeilles.

La piqûre est très douloureuse, mais les frelons sont peu agressifs de nature.

Les guêpes maçonnes ou guêpes fousseuses font partie de la famille des sphécidés ou sphégiens. Ce sont des chasseurs solitaires qui font leurs nids dans les murs ou creusent des terriers dans le sol.

Le frelon asiatique, *Vespa velutina nigrithorax*, est originaire d'Asie, il se retrouve du nord de l'Inde à la Chine et de la péninsule indochinoise à l'archipel indonésien. Il a été signalé pour la première fois en France en 2005 dans le Lot-et-Garonne. Il s'est bien acclimaté et se répand progressivement, sa présence est actuellement signalée dans une quarantaine de départements.

Il est facile à reconnaître, un peu plus petit que le frelon européen (25-30 mm), de couleur sombre avec des segments abdominaux bruns bordés d'une fine bande jaune; seul le 4ème segment est presque entièrement jaune orangé, et l'extrémité des pattes est jaune (on l'appelle aussi frelon à pattes jaunes).

Les nids, parfois de taille impressionnante (jusque 80 cm de diamètre), sont construits principalement dans le sommet des arbres, parfois à l'abri dans des hangars ou granges. Ils peuvent compter plus de 500 individus.

Ces frelons, redoutés des apiculteurs du fait de leur caractère prédateur envers les abeilles plus important que celui des frelons européens, n'ont eux-mêmes pas de prédateur connu. Par contre, des oiseaux comme des geais ou des pics verts ont été observés pillant des nids.

Le frelon asiatique ne montre pas d'agressivité particulière pour l'homme, même à proximité de son nid, et même en présence de mouvements ou de bruits importants.



Le bourdon



La guêpe



La guêpe poliste



Le frelon



Le frelon asiatique

Les fourmis (famille des formicidés, 9 000 espèces répandues dans le monde entier) sont des insectes très sociaux vivant dans des colonies pouvant aller jusqu'à plusieurs millions d'individus.

Les mâles meurent après l'accouplement et les femelles perdent leurs ailes. Une seule reine pond tous les œufs de la colonie. Les ouvrières, aptères, élèvent les larves et s'occupent de la colonie. Elles vont chercher la nourriture. Elles ont un régime carné, phytophage ou omnivore.

Elles peuvent également se nourrir de miellat, produit par des pucerons qu'elles élèvent. Elles possèdent une glande à venin utilisée pour tuer leurs proies ou se défendre; toutes ne possèdent pas d'aiguillon. Pour certaines espèces, la glande sécrète de l'acide formique qui brûle les chairs; chez d'autres elle sécrète un venin paralysant.

*Formica rufa*, la fourmi rousse d'Europe, ne pique pas. Elle peut se servir de ses mandibules pour déchiqueter ses proies et projette de l'acide dans les blessures infligées.

Les piqûres de certaines espèces comme *Solenopsis invicta* en Amérique centrale et au sud des États Unis (« fire ant », la fourmi de feu) et *Myrmecia pilulosa* en Australie (« bull ant », la fourmi bélier), peuvent être à l'origine de réactions locales importantes et posent un véritable problème de santé publique.

Les sclérodermes (*Scleroderma domesticum*) sont de petits insectes de la famille des béthylidés. Les femelles, aptères, ressemblent aux fourmis. Elles pondent leurs œufs sur des larves de coléoptères xylophages, qu'elles ont paralysées en les piquant. La piqûre est douloureuse et peut donner des réactions locales importantes avec fièvre et fatigue.

## B. INSECTES NON HYMÉNOPTÈRES ET AUTRES ARTHROPODES

À propos de quelques exemples

### 1. Les taons

Les taons font partie de la famille des Tabanidae (*Tabanus* pour les taons de grande taille, *Chrysops* pour les petits) avec de nombreuses espèces redoutées car leur morsure est térébrante, très douloureuse. Ils sont présents dans tous les pays du monde.

Ce sont les femelles qui sont responsables des morsures; elles se servent de leurs pièces buccales aplaties et denticulées à la base fonctionnant comme un trépan.

Elles s'attaquent aux grands mammifères et à l'homme. Le sang qui s'écoule de la blessure est aspiré.

Les mâles vont sur les fleurs dont ils aspirent le nectar.

Les lésions peuvent être importantes avec perte de substance, et peuvent laisser des cicatrices atrophiques ou granulomateuses.



La fourmi



Les taons



Le moustique



La simulie



La punaise des lits

### 2. Les moustiques

Les moustiques font partie de l'Ordre des Diptères, sous-ordre des Nématocères. Les mâles se nourrissent du nectar des fleurs. Les femelles possèdent des pièces buccales longues en forme de trompe rigide de type piqueur-suceur. Elles piquent de jour comme de nuit, mais surtout à la tombée de la nuit.

Présents dans le monde entier sauf en Antarctique, les moustiques occupent une place très importante en santé humaine, de par les nuisances causées par leurs piqûres, souvent douloureuses mais variables selon les espèces, et aussi du fait de leur rôle de vecteurs de nombre d'agents pathogènes transmissibles.

Les zones corporelles découvertes sont le plus souvent touchées mais les parties couvertes peuvent être touchées également, avec des réactions inflammatoires plus ou moins importantes.

### 3. Les simulies

Elles font partie de l'ordre des Diptères, ressemblant à de petites mouches (1-5 mm) mais appartenant au groupe des moustiques, famille des *Simuliidae*. Il en existe différentes espèces, appelées *moutmout* en Afrique Centrale, *alambis* ou *arabis* dans le sud de la France, en Camargue, où elles sont bien présentes.

On les retrouve dans la plupart des régions du monde, par temps chaud dans les zones humides, souvent à proximité des cours d'eaux où les larves se développent.

Elles volent en petits groupes au ras du sol. Elles mordent le jour sur les parties découvertes surtout au niveau des membres inférieurs. La morsure indolore laisse une petite tache rouge qui peut provoquer une réaction papulo-œdémateuse très douloureuse les jours suivants.

### 4. Les punaises des lits

Hétéroptères de la famille des *Cimicidae*, elles posent un problème important de par leur fréquence en augmentation constante.

*Cimex lectularius* en est une espèce très largement répandue dans le monde entier et bien adaptée à l'environnement humain.

Les adultes, de 5 à 8 mm de long, ont un corps aplati et ovale, de couleur brun-rouge.

Leurs morsures, nocturnes, sont à l'origine de papules prurigineuses multiples.

## RÉFÉRENCES

1. *Les insectes, les arachnides et la santé.*  
Internet : <http://www.lesallergies.fr> - Groupe insectes.
2. Mc Gavin G. *Insectes, araignées et autre arthropodes terrestres.* Éditions Larousse, 2005.
3. Chinery M. *Insectes de France et d'Europe Occidentale.* Éditions Flammarion, 2005 (316 p.).
4. Fernandez J. *Distribution of Vespidae species in Europe.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:319-324.
5. Bellmann H. *Guide des abeilles, bourdons, guêpes et fourmis d'Europe. Les compagnons du naturaliste.* Éditions Delachaux & Niestlé, Lausanne-Paris, 1999.
6. Gullan PJ, Cranston PS. *The insects: an outline of entomology.* Chapman and Hall ed, London, 1996.
7. Delvare G, Aberlenc HP. *Les insectes d'Afrique et d'Amérique tropicale.* CIRAD/PRIFAS, Montpellier, 1989.

## » COMPOSITION DES VENINS ET DES SALIVES

François Lavaud, Etienne Beaudouin

### 1. LES HYMÉNOPTÈRES

#### A. VENIN D'ABEILLE

1. Volume
2. Variation
3. Allergènes
  - Phospholipase A1
  - Hyaluronidase
  - Mellitine
  - Autres allergènes
4. Amines biogènes, polypeptides et protéines non allergéniques
5. Enzymes et autres substances

#### B. VENIN DE BOURDON

#### C. VENIN DE VESPIDÉS

1. Volume
2. Allergènes
  - Antigènes 5
  - Phospholipases A1
  - Hyaluronidase
  - Dipeptidylpeptidase IV
3. Substances non allergéniques
4. Particularités du venin de Polistes

#### D. FOURMIS

1. Allergènes

### 2. LES ARTHROPODES PIQUEURS

#### A. LA SALIVE DES ARTHROPODES PIQUEURS

1. Protéines anti-plaquettaires, anticoagulante et vasodilatatrice
2. Autres protéines
3. Variations de la composition des protéines salivaires

#### B. LES ALLERGÈNES DES ARTHROPODES HÉMATOPHAGES

1. Les moustiques
2. Les Taons

Les composants des venins d'hyménoptères ont fait l'objet de très nombreux travaux tant sur le plan biochimique que pharmacologique et immunologique, et ce depuis plus de 30 ans<sup>(1-3)</sup>. Actuellement les nouvelles techniques de génie génétique permettent de mieux apprécier la place et le rôle des allergènes majeurs et d'orienter de façon plus précise le diagnostic d'allergie et l'immunothérapie.

Le venin d'abeille demeure le plus étudié et le mieux connu, des ombres persistent pour les vespides où les allergènes sont moins bien caractérisés.

Pour la salive des arthropodes piqueurs, les connaissances sont fragmentaires en dehors de la salive de moustique.

## 1. LES HYMÉNOPTÈRES

### A. VENIN D'ABEILLE

#### 1. Volume

Les volumes des sacs à venin et leurs contenus en terme qualitatif et quantitatif varient selon les espèces, l'âge et le groupe social de l'insecte. Le venin comporte 90 % d'eau et 10% de substances diverses dont une soixantaine ont pu être identifiées. Cependant des différences importantes peuvent être notées selon les auteurs<sup>(4)</sup> (Tableau I).

On estime en moyenne qu'une abeille injecte par piqûre 50 à 140 microgrammes de protéines<sup>(5)</sup>. Schématiquement on distingue dans le venin 3 types de substances : les amines biogènes à propriétés toxiques, les polypeptides et protéines non enzymatiques, également pourvus de propriétés toxiques mais certains sont des allergènes, et les enzymes qui comprennent la majorité des allergènes tout en gardant leurs propriétés fonctionnelles et notamment une activité protéasique, cytotoxique.

#### 2. Variations

- selon les techniques d'extraction (décortication ou électrostimulation), le venin d'abeille contient des taux variables d'enzymes (dont la hyaluronidase) et également de mellitine<sup>(6-8)</sup> (Figure 1). Les lots de venins peuvent donc varier et avoir des propriétés toxiques et allergéniques différentes. Actuellement la calibration des extraits allergéniques se fait sur les allergènes majeurs et surtout sur la teneur en phospholipase A2.

- selon l'âge de l'insecte: l'activité de la hyaluronidase est maximale dès la naissance de l'abeille et reste constante jusqu'à la fin de sa vie. En revanche l'histamine n'atteint sa concentration maximale qu'autour du 35e jour après l'éclosion<sup>(1,9,10)</sup> (Figure 2).

- selon le rang social : chez les ouvrières le sac à venin est plus volumineux et son contenu protéique plus abondant ; le réservoir des reines est 3 fois plus petit et la hyaluronidase y est moins abondante<sup>(1)</sup>. Il en est de même pour la phospholipase A2<sup>(11)</sup>.

- selon les espèces: des études déjà anciennes<sup>(12,13)</sup> se sont attachées à déterminer si la composition du venin était différente entre l'abeille domestique européenne et des espèces africaines hybrides, plus agressives et qualifiées d'« abeilles tueuses » dans de petites épidémies aux USA avec des taux de morbidité plus élevés<sup>(14)</sup>.

Qualitativement les venins sont proches, notamment pour leur teneur en allergènes et en phospholipase A2. Cependant la quantité injectée est variable, 147 microgrammes en moyenne pour les espèces européennes, 94 microgrammes pour les espèces africaines. La dose létale chez la souris est équivalente<sup>(15)</sup> et les différences épidémiologiques seraient uniquement comportementales.

#### 3. Allergènes

Deux substances sont reconnues comme des allergènes majeurs sur des études en immunoblots<sup>(16)</sup>. Il s'agit de la phospholipase A2 et la hyaluronidase. La mellitine est moins allergisante. D'autres allergènes sont répertoriés, avec des propriétés immunologiques moins importantes (Tableau II). Tous les allergènes n'ont pas encore été identifiés.

##### - Phospholipase A2

Elle représente 10 à 15 % des protéines du venin d'abeille<sup>(17)</sup>. C'est une petite glycoprotéine de 134 acides aminés, de poids moléculaire de 16 à 20 kDa. Dans la nomenclature internationale, elle est codifiée Api m 1. Elle possède 2 pôles, hydrophile et hydrophobe, avec un site de fixation pour le calcium. Ses propriétés biologiques sont communes aux autres phospholipases, dont celle retrouvée chez l'homme dans les phénomènes inflammatoires.

Sa structure est connue<sup>(18)</sup> et cette enzyme est présente dans d'autres venins dont des venins de serpent et aussi dans le pancréas porcine, mais avec une identité de séquençage faible, de l'ordre de 20 %, ce qui ne lui confère pas de réactivité croisée<sup>(19)</sup>. Il en est de même pour les phospholipases des venins de vespides et il est admis qu'il n'y a pas de réactivité croisée par cette enzyme entre apidés et vespides<sup>(20)</sup>.

Il s'agit d'un allergène majeur, reconnu par 90 % des patients allergiques au venin d'abeille<sup>(4,21,22)</sup>. Les travaux de King<sup>(23)</sup> ont montré que la phospholipase A2 avait une activité allergénique 10 fois supérieure à celle du venin total mais avec un potentiel variable d'un patient à l'autre. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle demeure moins réactive que d'autres allergènes dont la hyaluronidase.

La phospholipase A2 a été clonée et elle est disponible sous forme recombinante rApi m 1 pour le titrage des IgE spécifiques (composant allergénique immunoCAP i268). La capacité de fixation des IgE est identique chez le patient sensibilisé au venin d'abeille entre la protéine recombinante et la protéine naturelle<sup>(24-26)</sup>.

Les Api m 1 de différentes espèces d'abeille sont très proches<sup>(13,27)</sup> et Api m 1 possède ainsi 53 % d'homologie de structure avec les phospholipases A2 de venin de bourdon<sup>(28,29)</sup>.

Api m 1 est un allergène riche en déterminants carbohydrates (CCD), qui peuvent être à l'origine de tests in vitro faussement positifs par réaction croisée avec d'autres CCD présents sur d'autres allergènes : pollens, latex, aliments, autres venins dont celui des vespides. La forme recombinante actuellement disponible ne contient pas de CCD car elle est clonée à partir d'*Escherichia coli*<sup>(25,30)</sup>. La spécificité des tests in vitro en est améliorée et les travaux de Muller ont dernièrement montré que les sérums de 97 % des vrais allergiques au venin d'abeille reconnaissent rApi m 1<sup>(31)</sup>. Cependant la sensibilité est moins bonne, de l'ordre de 57 à 82 %, et l'absence de réactivité à Api m 1 reste insuffisante pour exclure une sensibilisation au venin d'abeille<sup>(32)</sup>. D'autres allergènes (Api m 2 et Api m 10) doivent être pris en compte.

En dehors de ses propriétés d'allergène, la phospholipase A2 possède une forte activité enzymatique et cytotoxique<sup>(1)</sup>. Elle est responsable de lésions cellulaires par hydrolyse des liaisons 2-ester des glycérophospholipides de la série L<sup>(4,33)</sup>. Cette activité enzymatique n'est pas obligatoirement reliée à son allergénicité<sup>(30,34)</sup>. Cependant la libération d'histamine<sup>(35)</sup>, de 5-OH-tryptamine, d'hexoaminidase et de cytokines pro Th2 dont l'IL4 est consécutive chez le rat à l'action de la phospholipase A2 sur les phospholipides membranaires. L'activité cytotoxique reste présente en l'absence d'anticorps spécifiques<sup>(36)</sup>. Ainsi la phospholipase A2 induit une libération non spécifique d'histamine par les basophiles humains<sup>(37)</sup>, son action sur les phospholipides membranaires rend les tissus plus perméables à la diffusion rapide du venin. Elle peut aussi induire une contraction des muscles lisses, une hypotension et une augmentation de la perméabilité vasculaire<sup>(38,39)</sup>. La phospholipase A2 recombinante possède les mêmes propriétés enzymatiques que la phospholipase A2 naturelle avec des phénomènes d'histaminolibération non spécifique identiques<sup>(40)</sup>.

##### - Hyaluronidase (Api m 2)

C'est une glycoprotéine basique de 43 kDa, capable de cliver l'acide hyaluronique et d'augmenter la perméabilité du tissu conjonctif. Elle représente autour de 1% du poids sec du venin<sup>(24)</sup>. Elle joue un rôle important dans la diffusion du venin et elle potentialise l'activité des autres constituants. Elle n'est pas directement neuro- ou cytotoxique et elle clive les ponts glycosylés  $\beta$ -1,4 entre la N-acétylglucosamine et l'acide D-glucuronique<sup>(41)</sup>.

C'est une enzyme labile dont la présence est inconstante dans les lots de venin<sup>(1)</sup>. Il s'agit d'un composant utile à la standardisation des extraits allergéniques.

Api m 2 est un allergène majeur et un recombinant rApi m 2 a été synthétisé. Exprimé sur *E. coli*, il possède une activité enzymatique plus faible (30 %) que celle de l'allergène naturel purifié et une capacité de liaison aux IgE inférieure<sup>(21, 42)</sup>. Un autre recombinant obtenu sur baculovirus est glycosylé mais possède les mêmes activités enzymatiques et antigéniques que l'allergène naturel<sup>(42)</sup>. La structure tertiaire de la molécule est ici importante pour son activité biologique.

La structure en est connue, c'est un complexe ( $\alpha/\beta$ ) composé de 7 bandes  $\beta$  et 10 hélices  $\alpha$ <sup>(43)</sup>. La hyaluronidase d'abeille a une identité de séquence de 50 % avec celle des vespides ce qui peut expliquer la fréquence des réactivités croisées par cet allergène mais avec une pertinence clinique qui reste à déterminer<sup>(44)</sup>.

#### - Mellitine (Api m 4)

Cet allergène spécifique de l'abeille représente 50 % du poids du venin<sup>(4, 17, 45)</sup>. C'est un petit polypeptide de 2 480 Da, de 26 acides aminés<sup>(1)</sup> qui intervient dans les propriétés pro inflammatoires<sup>(46)</sup>. C'est un puissant toxique avec des activités de détersion du surfactant par diminution des tensions de surface<sup>(4)</sup>. La mellitine possède une activité hémolytique considérable et elle est cytotoxique. Elle intervient ainsi dans des phénomènes d'histaminolibération non spécifique par les mastocytes et les basophiles. Au niveau cellulaire elle interagit avec les systèmes enzymatiques de la membrane cellulaire par interruption de la phosphorylation oxydative des nucléotides<sup>(4, 47)</sup>. Elle est susceptible de faire libérer des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles<sup>(1, 48)</sup>.

Lors de la piqûre d'abeille, elle est responsable d'une douleur importante et d'une réaction inflammatoire persistante<sup>(49)</sup>. Elle possède en outre une puissante action vasodilatatrice sur les capillaires, une activité hypotensive et entraîne une contraction des muscles lisses. Elle serait en cause dans les effets secondaires toxiques observés lors de l'immunothérapie spécifique, qui sont plus fréquents avec le venin d'abeille par rapport au venin de guêpe.

Son antigénicité est certaine mais c'est un allergène mineur, reconnu par 25 à 35 % des patients sensibilisés au venin d'abeille<sup>(6, 50)</sup>. La nomenclature internationale la classe en Api m 4, des isoformes existent<sup>(51)</sup>, les recombinants ne sont pas encore sur le marché<sup>(52)</sup>, mais sa structure cristalline est publiée<sup>(53)</sup> et elle est disponible en peptide de synthèse.

#### - Autres allergènes

Le venin d'abeille contient une phosphatase acide (Api m 3), glycoprotéine de 49 kDa dont 70 % du gène a pu être récemment cloné et séquencé<sup>(52, 54, 55)</sup>. Cet allergène appartient à la famille des phosphatases acides d'origine lysosomiale. La phosphatase acide est également présente dans le venin des vespides<sup>(4)</sup>. Des études épidémiologiques ont pu être effectuées montrant qu'il s'agit d'un allergène reconnu par 37 à 60 % des patients sensibilisés au venin d'abeille<sup>(22, 55)</sup>. La forme recombinante est moins réactive que la forme naturelle, reconnue par seulement 37 % des patients allergiques<sup>(55)</sup>. La phosphatase acide reste considérée comme allergène mineur<sup>(52)</sup>. Son intervention dans les réactions croisées entre venins est incertaine. Comme la hyaluronidase, elle présente une activité toxique et favorise la diffusion du venin<sup>(1)</sup>. Sa sous-représentation dans les extraits allergéniques pourrait expliquer certains faux négatifs<sup>(55)</sup>.

On reconnaît aussi une enzyme à activité protéase, de poids moléculaire 39 kDa, qui est probablement un allergène majeur, dénommé Api m 7<sup>(6, 56)</sup>, et un polypeptide de 71 acides aminés et de poids moléculaire 7,9 kDa, Api m 6, allergène mineur qui correspond à 1 à 2 % du poids sec de venin<sup>(57)</sup>. Il serait reconnu par 42 % des patients. Il existe sous 4 isoformes de 7 190 à 7 808 Da. Aucune parenté avec des protéines connues n'a pu être déterminée lors de son séquençage. Api m 6 n'est pas glycosylé, ses propriétés fonctionnelles demeurent inconnues.

Enfin un allergène C de haut poids moléculaire (102 kDa) a été identifié comme étant une dipeptidyl peptidase (Api m 5) par Blank<sup>(58)</sup>, ainsi qu'une carboxyesterase (Api m 8), une carboxypeptidase (Api m 9) et tout dernièrement l'icarapine (Api m 10)<sup>(59)</sup>, peptide riche en carbohydrates, présent dans le revêtement du canal conducteur du venin, et reconnu par les IgEs de certains apiculteurs. Les allergènes du venin d'abeille sont donc nombreux et les profils de sensibilisation ne se résument pas uniquement à Api m 1.

## 4. Amines biogènes, polypeptides et protéines non allergéniques

De très nombreuses substances à propriétés pharmacologiques puissantes mais dépourvues de rôle immunogène ont été répertoriées dans le venin d'abeille. Ces substances peuvent contribuer à l'action toxique du venin et à la diffusion des allergènes par leurs propriétés inflammatoires (Tableaux III et IV).

### - Amines biogènes

De l'histamine, de la noradrénaline et de la dopamine sont présentes dans le venin d'abeille<sup>(60, 61)</sup>. Jusque 2 µg d'histamine ont pu être recueillis dans un sac à venin d'ouvrière<sup>(61)</sup>. Ces amines sont responsables des phénomènes vasomoteurs classiques observés dans la réaction non spécifique d'envenimation.

### - Peptides

L'apamine<sup>(4, 62, 63)</sup> est spécifique du venin des apidés. Elle est formée de 18 acides aminés, son poids moléculaire est de 2 027 Da. C'est un peptide basique (2 % du poids sec) qui possède des propriétés neurotoxiques périphériques et centrales par passage de la barrière méningée. Elle est en cause dans les effets neurotoxiques après piqûre ou en cours d'immunothérapie spécifique par venin d'abeille. C'est aussi un antagoniste des polypeptides intestinaux vasoactifs de la dilatation non adrénergique non cholinergique intestinale et un antagoniste de la relaxation des muscles lisses<sup>(1)</sup>.

Le peptide MCD est une petite molécule de 2 590 Da<sup>(4)</sup> (1 % du poids sec) qui produit une dégranulation non spécifique des mastocytes. Il est présent également dans le venin des vespides<sup>(64)</sup>. C'est un puissant histaminolibérateur, plus puissant que la mellitine. L'histaminolibération induite est responsable de vasodilatation, de diffusion du venin et de réactions inflammatoires.

## 5. Enzymes et autres substances

Outre les allergènes qui ont des propriétés enzymatiques, le venin d'abeille contient aussi des protéases, des glucidases, des lipases et une N-gly-pro-aryl-amidase<sup>(65)</sup>. Ces enzymes contribuent à la cytotoxicité, à l'action toxique du venin et à sa diffusion. Les mêmes enzymes sont présentes dans d'autres venins (serpents, poissons, invertébrés).

Cette liste n'est pas exhaustive, on connaît aussi le cardiopep, peptide à activité tachycardisante et des substances à activité pharmacologique encore mal connue comme la secapine, la tertiapine<sup>(1)</sup>, la procamine et l'osmine, peptide à activité antimicrobienne proche du MCD présente chez l'abeille solitaire *Osmia rufa*<sup>(66)</sup>.

Il faut compter également différents acides, acide chlorhydrique, acide formique, acide phosphorique... et très certainement d'autres allergènes encore à découvrir.

## B. VENIN DE BOURDONS

Globalement le venin du bourdon est assez proche du venin d'abeille.

Il contient une phospholipase A 2 (Bom p 1), de la hyaluronidase, une protéase (Bom p 4) et une phosphatase acide<sup>(6, 67)</sup> mais pas de mellitine. La réactivité croisée entre abeille et bourdon n'est que partielle<sup>(68)</sup>. Leurs phospholipases possèdent 53,7 % d'homologie ce qui est suffisant pour que 85 % des patients allergiques au bourdon soient réactifs en RAST à l'abeille<sup>(67)</sup>. Le venin contient aussi des peptides spécifiques, les bombolitines, proches sur le plan structural de la mellitine et à activité antimicrobienne<sup>(52, 69)</sup>.

Les structures moléculaires des protéases d'abeille, de bourdon et de poliste sont peu conservées entre espèces ce qui suggère une faible réactivité croisée<sup>(56)</sup>.

Les allergènes de haut poids moléculaire sont différents chez le bourdon et une protéine de 95 kDa ne réagit pas avec le sérum des patients sensibilisés à l'allergène C de l'abeille<sup>(67)</sup>. Enfin des composants allergéniques non caractérisés ont été isolés de PM 36, 33, 29 et 22 kDa.

## C. VENIN DES VESPIDÉS

### 1. Volume

Les volumes de venin sont plus faibles chez la guêpe que chez l'abeille, de l'ordre de 10-15 microgrammes, et autour de 300 microgrammes chez le frelon *Vespa crabro*<sup>(6)</sup>.

Pour la collecte du venin, les guêpes sont capturées à l'aide d'un aspirateur portable disposé à la sortie du nid. Elles sont immédiatement placées à une température de -20° avant leur mort. Auparavant les mâles sont éliminés.

Le venin est récupéré par dissection du sac à venin.

### 2. Allergènes

Les allergènes majeurs des vespides sont l'antigène 5 et la phospholipase A1 (Tableau II).

#### - Antigène 5

C'est un allergène majeur, présent dans les genres *Vespula* (Ves v 5), *Polistes* (Pol d 5), et *Vespa*. Cette protéine est absente du venin des apidés. Sa fonction reste mal connue, c'est peut être une neurotoxine<sup>(52)</sup>, en revanche on connaît son séquençage en acides aminés (204 résidus) et son poids moléculaire, 23 kDa. Elle représente 12 à 15 % du poids sec du venin (70). Une homologie de structure autour de 70 % existe entre les antigènes 5 des *Vespula*, *Vespa* et *Polistes*<sup>(71, 72)</sup> avec des réactivités croisées partielles dans un modèle murin. La réactivité croisée est importante entre Ves v 5 et Dol m 5, antigène 5 de *Dolichovespula*<sup>(73)</sup>. Ves c 5 est également séquencé avec une homologie de 67 à 69 % avec les antigènes 5 des autres espèces de *Vespula*<sup>(74)</sup>. La réactivité croisée entre les vespides est variable, quasi complète (95 %) entre les espèces de *Vespula*, de l'ordre de 58 à 67 % entre les espèces de *Polistes* ou de *Dolichovespula*<sup>(70)</sup>. L'antigène 5 est disponible sous forme recombinante pour des tests *in vitro*, il n'est pas glycosylé ce qui élimine le risque de faux positifs par réactivité aux déterminants carbohydrates.

#### - Phospholipase A1

C'est un allergène majeur dénommé Ves v 1. Il représente 8 à 14 % du poids sec. C'est une enzyme de 33,5 kDa digérant les membranes cellulaires. La phospholipase A1 des vespides est différente de la phospholipase A2 des apidés, sans réactivité croisée entre ces familles<sup>(52)</sup>. Le séquençage primaire des phospholipases des vespides est connu pour *Dolichovespula maculata*, *Vespa crabro*, *Vespula maculifrons* et *Vespula squamosa*<sup>(75, 76)</sup>. Le clonage de la phospholipase A1 de *Vespula vulgaris* a pu être effectué dès 1996<sup>(70)</sup>. Il faut remarquer que la phospholipase A1 est glycosylée chez *Vespula squamosa* et pas chez les autres espèces

de *Vespula*<sup>(77, 78)</sup>. Ves v 1 possède des analogies structurales de 95 % avec Ves m 1 et de 67 % avec Dol m 1. Les réactions croisées par les phospholipases A1 sont donc fréquentes entre les espèces de *Vespula* mais aussi *Dolichovespula*, moindres avec les *Polistes*. Pour King<sup>(70)</sup>, les allergènes croisant dans la famille des vespides sont par ordre de fréquence la hyaluronidase, puis l'antigène 5 puis la phospholipase A1. Des dosages d'IgE spécifiques vis à vis de l'allergène recombinant rVes v 1 sont maintenant disponibles. Des études restent nécessaires pour en apprécier la spécificité entre espèces de vespides.

#### - Hyaluronidase (Ves v 2)

Cet allergène glycosylé a également été cloné mais n'est pas encore disponible sous forme recombinante. C'est l'allergène le plus phylogénétiquement conservé parmi les allergènes d'hyménoptères<sup>(52, 79)</sup>. C'est un allergène considéré comme mineur chez les vespides pour la plupart des auteurs avec des homologies de séquence importantes avec la hyaluronidase d'abeille Api m 2. Elles sont estimées à 50 % entre Ves v 2, Ves g 2 et Dol m 2<sup>(70)</sup> ce qui confère des réactivités croisées importantes entre ces espèces<sup>(80)</sup>. Les déterminants carbohydrates interviennent aussi dans ces réactions croisées<sup>(81, 82)</sup>.

Dans un travail récent de Jin<sup>(44)</sup> seulement 10 à 15 % des patients allergiques au venin de *Vespula* étaient réactifs pour la hyaluronidase alors que les réactivités croisées étaient présentes soit pour les CCD dans 2/3 des cas, soit pour des épitopes peptidiques dans 8 % des cas. Dans cette étude le diagnostic de sensibilisation *in vitro* au venin de *Vespula* est fait dans 97 % des cas en combinant allergène 5 et phospholipase A1. En expérimentations d'inhibition, les hyaluronidases apparaissent comme les allergènes croisés les plus fréquents entre venins de *Vespula* et d'abeille<sup>(83)</sup>, expliquant la moitié des réactivités croisées observées lors des bilans allergologiques<sup>(31)</sup>.

#### - Dipeptidylpeptidase IV (Ves v 3)

Il s'agit d'un allergène mineur de 100 kDa, glycosylé mais beaucoup moins que la hyaluronidase<sup>(77, 78)</sup>. Il est cloné et disponible sous forme recombinante<sup>(52)</sup>, mais il n'est pas encore commercialisé. Il est connu aussi sous le nom de V mac3 et possède une identité partielle avec Api m 5, la dipeptidylpeptidase de l'abeille<sup>(58, 84)</sup>. Cet allergène est reconnu par les patients sensibilisés au venin de *Vespula* même en l'absence de déterminants carbohydrates<sup>(58)</sup>. Il possède une certaine homologie de structure avec la dipeptidylpeptidase IV humaine.

### 3. Substances non allergéniques

Comme le venin d'abeille, le venin de vespides contient de l'histamine et d'autres amines biogènes, sérotonine, dopamine, noréphédrine<sup>(61)</sup>.

L'histamine représente 4 % du poids sec du venin de *Vespula*, 3 % pour les *Polistes*, 5 à 6 % pour les *Dolichovespula*. Le venin des *Vespula* est également riche en kinines, cholinestérases, histidine décarboxylase<sup>(4)</sup>. Les venins des *Dolichovespula* contiennent aussi ces substances mais la nature de la kinine semble différente; il n'y a pas de cholinestérase, qui est remplacée par de l'acétylcholine<sup>(1, 85)</sup>.

### 4. Particularités du venin de Polistes

Le venin des *Polistes* est moins bien étudié. Il contient de la sérotonine, une kinine, de l'histamine, de la dopamine et les 2 allergènes majeurs communs aux vespides, phospholipase A1 (Pol d 1) et antigène 5 (Pol d 5). La hyaluronidase (Pol d 2) est également présente.

La Phospholipase A1 des *Polistes* serait cependant un allergène mineur par rapport à une protéase (Pol d 4) chez les espèces européennes (*P. dominulus* et *P. gallicus*) alors que chez les espèces américaines (*P. fuscatus* et *P. exclamans*), c'est la phospholipase A1 qui demeure prépondérante<sup>(52, 86)</sup>. La réactivité allergénique à cette protéase serait aussi 3 fois plus importante que celle liée à l'antigène 5 chez les patients européens<sup>(56)</sup>.

La hyaluronidase Pol d 2 reste un allergène mineur et l'antigène 5 un allergène majeur dans toutes les espèces. L'antigène 5 est disponible sous forme recombinante pour dosage d'IgE spécifiques (rPol d 5, immunoCAP i210). Cette protéine de 23 kDa possède une importante homologie de séquence entre les espèces européennes, de l'ordre de 98 %<sup>(6, 87)</sup>. En revanche, la similitude est moindre entre espèces européennes et américaines, dont 60 % avec *P. annularis*<sup>(80, 88)</sup>. Ces communautés de structure suggèrent des réactivités croisées mais qui ne sont pas constantes<sup>(89)</sup>. Ainsi dans des études *in vivo*<sup>(90)</sup> il n'apparaît pas obligatoirement d'association avec RAST ou tests cutanés positifs entre les espèces européennes et américaines. Il existe aussi des identités partielles avec les venins des autres vespides, notamment de 68 % avec celui de *Dolichovespula*<sup>(91)</sup>, de 69 % avec *Vespula*<sup>(70)</sup> et aussi avec le venin de fourmis<sup>(92, 93)</sup>. La pertinence clinique des réactivités croisées potentielles entre *Vespula* et *Polistes* par les antigènes 5 demeure à démontrer.

#### D. VENINS DE FOURMIS

1- Le venin de la fourmi américaine *Solenopsis invicta* contient 90 à 95 % d'alcaloïdes insolubles dans l'eau responsables de réactions inflammatoires papulaires puis phlycténulaires<sup>(1, 52)</sup>. Ces réactions sont toxiques, non allergiques<sup>(94)</sup>. Les allergènes contenus dans la phase liquide sont un mélange de 4 protéines dont le poids sec représente 10 à 100 ng par piqûre :

- Sol i 1 est une phospholipase A1 de 37 kDa, allergène majeur qui croise avec la phospholipase A1 des vespides.
- Sol i 2 est une protéine spécifique non représentée dans les autres venins d'hyménoptères. Elle demeure mal connue. Son poids moléculaire est de 14 kDa.
- Sol i 3 correspond à l'antigène 5 des vespides. Cette protéine de 24 kDa a une homologie de structure de 43 à 50 % avec l'antigène 5 de *Vespula* mais les réactivités cliniques ne sont pas évidentes<sup>(74)</sup>. C'est un allergène majeur.
- Sol i 4 est une protéine de 13,4 kDa. Sa nature reste imprécise<sup>(94)</sup>.

2- L'allergénicité du venin des fourmis australiennes *Myrmecia pilolusa* n'est connue que depuis quelques années. Trois allergènes de bas poids moléculaire ont été isolés, Myr p 1, Myr p 2 et Myr p 3, ainsi que 6 allergènes de haut poids moléculaire, allant de 22,8 à 89,9 kDa. Les allergènes majeurs seraient Myr p 1 et les protéines de 25,6 et 89,9 kDa<sup>(95)</sup>.

3- Les fourmis *Pachycondyla sinensis* sont présentes de l'extrême orient à la Nouvelle Zélande et à l'Amérique du nord. Leur venin contient 2 allergènes récemment identifiés, de poids moléculaire 23 et 25 kDa. Ces allergènes appartiennent à la famille des antigènes 5. L'allergène de 23 kDa possède une homologie de structure de 54% avec Sol i 3 et de 50% avec Ves v 5<sup>(93)</sup>.

Figure 1 : Collecte du venin d'abeille par électrostimulation (Document Stallergènes).

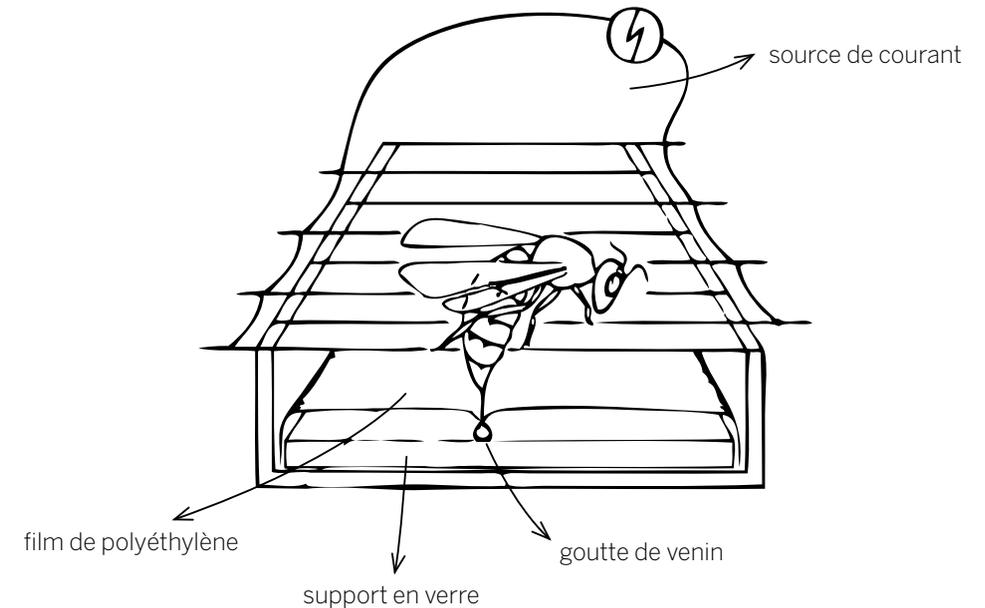


Figure 2 : Contenu en hyaluronidase dans les sacs à venin des abeilles ouvrières et des reines selon l'âge. Résultats exprimés en activité enzymatique (AE). D'après Owen MD, Toxicon 1979; 17: 94-8.

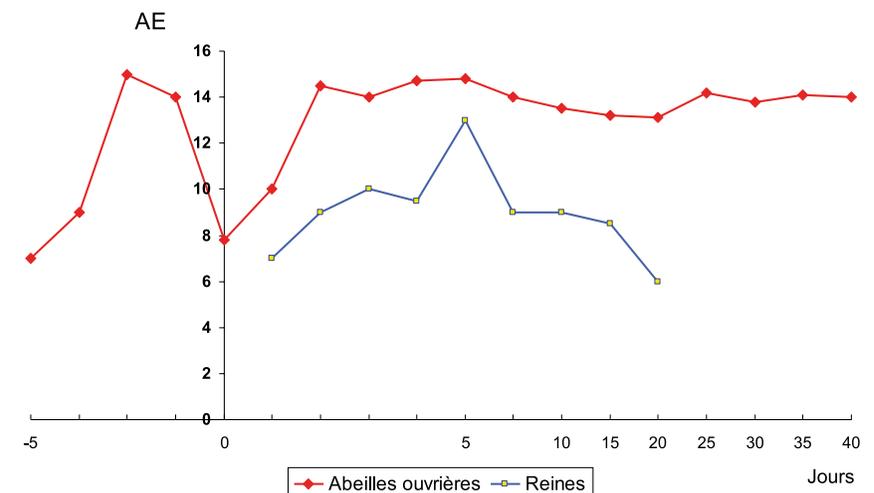


Tableau I : Volume des sacs à venins de différents hyménoptères. D'après David B et al<sup>(4)</sup>.

Espèces	Volume de venins (µl)		Poids sec de protéines (µg)	
	Par sac	Par piqûre	Par sac	Par piqûre
Abeille <i>A. mellifera</i>	0.6-3	0.5-2	100 72 ± 12	70 ± 30 59
Guêpe <i>Polistes</i>			140-170 8.4-34	4.2-17
Guêpe <i>Vespula</i>		0.5-2	3.4-6.2	1.7-3.1
Frelon <i>Dolichovespula</i>		0.5-2	10.5	5.0
Frelon <i>Vespa crabro</i>	0.92-2		260-300	

Tableau II : Allergènes des venins d'hyménoptères et nomenclature internationale

Venin	Allergène	Nom/Fonction	Poids moléculaire	Majeur/ Mineur	Cloné Séquencé	Recombinant
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1	Phospholipase A2	16	Majeur	Oui	Oui
	Api m 2	Hyaluronidase	43	Majeur	Oui	Oui
	Api m 3	Phosphatase acide	49	Majeur ?	Oui	Oui
	Api m 4	Mellitine	2.9	Mineur	Oui	Non
	Api m 5	Dipeptidylpeptidase (Allergène C)	102	Mineur	Oui	Oui
	Api m 6		7.9	Mineur	Oui	Oui
	Api m 7	CUB sérine protéase	39	Majeur ?	±	±
	Api m 8	Carboxyestérase				
	Api m 9	Carboxypeptidase				
	Api m 10	Icarapine	32.2	Majeur ?	Oui	
<i>Bombus Pennsylvanicus</i>	Bom p 1	Phospholipase A2		Majeur		
		Hyaluronidase		Majeur		
		Phosphatase acide		Majeur ?		
	Bom p 4	Protéase				
<i>Vespula vulgaris</i> (idem pour autres vespulas germanica, squamosa...)	Ves v 1	Phospholipase A1	35	Majeur	Oui	Oui
	Ves v 2	Hyaluronidase	45	Majeur ?	Oui	Oui
	Ves v 3	Dipeptidylpeptidase (V mac 3)	100	Mineur	Oui	Oui
	Ves v 5	Antigène 5	25	Majeur	Oui	Oui
<i>Dolichovespula maculata</i>	Dol m 1	Phospholipase A1	35	Majeur	Oui	
	Dol m 2	Hyaluronidase	45	Majeur ?		
	Dol m 3	Antigène 5	25	Majeur		
<i>Polistes annularis</i> (idem pour les autres polistes dominulus, gallicus...)	Pol a 1	Phospholipase A1		Majeur		
	Pol a 2	Hyaluronidase		Mineur		
	Pol a 4	Protéase		Majeur ?		
	Pol a 5	Antigène 5	25	Majeur		
<i>Vespa crabro</i>	Vesp c 1	Phospholipase A1		Majeur ?		
	Vesp c 5	Antigène 5		Majeur ?		
<i>Solenopsis invicta</i>	Sol i 1	Phospholipase A1	37	Majeur ?	Oui	
	Sol i 2		14	Mineur		
	Sol i 3	Antigène 5	24	Majeur ?		
	Sol i 4		13.4	Mineur		
<i>Myrmecia pilosula</i>	Myr p 1	Pilosuline 1	6.1	Majeur		
	Myr p 2	Pilosuline 2	5.6	Mineur		
	Myr p 3	Pilosuline 3	8.2	Mineur		
			25.6	Majeur ?		
			89.8	Majeur ?		

**Tableau III :** Amines, polypeptides et enzymes selon les genres d'hyménoptères  
D'après David B et al<sup>(4)</sup>.

	Abeille	Guêpe <i>Vespa</i>	Guêpe <i>Polistes</i>	Frelon <i>Vespa</i>
<b>Amines biogènes</b>				
Histamine	+++	+++	+++	+++
Sérotonine	-	++	++	++
Dopamine	+	+	+	+
Adrénaline	-	+	+	+
Noradrénaline	+	+	+	+
Acétylcholine	-	-	-	++
<b>Polypeptides et protéines</b>				
Mellitine	+++	-	-	-
Apamine	++	-	-	-
Peptide MCD	++	-	-	-
Bradykinine	-	+	+	+
Antigène 5	-	+++	+++	+++
Icarapine	++			
Sécapine	+			
Asmine	+			
Tertiapine	+			
Procamine	+			
<b>Enzymes</b>				
Phospholipases	+++	+++	+++	++
Hyaluronidase	++	++	++	+
Phosphatase acide	+	+	+	++
Cholinestérase	-	+	+	+
Histidine décarboxylase	-	+	+	-
N-gly-pro-aryl-amidase	+	+	+	+
Protéases	+	+	+	+
Carboxyestérase	++			
Carboxypeptidase	++			
Dipeptidylpeptidase	++	++		

**Tableau IV :** Propriétés pharmacologiques des constituants du venin d'abeille.  
D'après Habermann<sup>(17)</sup>.

	Histamine	Mellitine	Apamine	MCD peptide	Hyaluronidase	Phospholipase A 2
Poids sec (%)	0.1-1	50	2	2	1 - 3	12
Poids moléculaire	111	2 840	2 038	2 593	> 20 000	524
Douleur	++	++	?	?	-	?
Vasodilatation	++	++	+	+	+	+
Cytotoxicité	-	++	?	+	-	+
Neurotoxicité	-	+	++	+	-	-
Hémolyse directe	-	++	+	+	+	+
Effets sur muscles lisses	++	++	-	-	-	-
Hémolyse indirecte	-	-	-	-	-	++
Histamine libération	-	++	?	++	-	+
Inactivation thromboplasmine	-	+	?	?	-	++
Interruption transport d'électrons	-	+	?	?	-	++
Interruption phosphorylation oxydative	-	+	?	?	-	++
Effets de diffusion	-	-	-	-	++	-

## 2. LES ARTHROPODES PIQUEURS

### A. LA SALIVE DES ARTHROPODES PIQUEURS

Les arthropodes hématophages piquent en introduisant leurs pièces buccales au travers de la peau de l'hôte pour effectuer un repas sanguin, tout en injectant de petites quantités de salive dans les espaces extra vasculaires.

La salive de l'arthropode possède des propriétés particulières et sa composition est étroitement liée à cette fonctionnalité<sup>(96,97)</sup>. Les contraintes imposées par l'hôte préférentiel ont amené les arthropodes à s'adapter et à mettre en place des stratégies expliquant la diversité des protéines salivaires, avec néanmoins certaines qui demeurent communes entre les différentes espèces<sup>(98)</sup>.

Chez la plupart des arthropodes hormis les glossines et les tiques, seules les femelles sont hématophages alors que mâles et femelles se nourrissent de produits sucrés (jus sucrés, miellat, nectar des plantes) pour y puiser leur énergie<sup>(99)</sup>. Le repas sanguin est nécessaire pour le développement et la maturation des œufs. La taille des glandes salivaires et la quantité de protéines salivaires sont par conséquent plus importantes chez les femelles et la composition des sécrétions salivaires diffère<sup>(99,100)</sup>. La quantité de protéines qui demeure dans la peau de l'hôte après un repas sanguin est de l'ordre de quelques µg soit 30 à 40 % de l'ensemble des sécrétions salivaires disponibles chez le moustique. Ainsi, l'insecte injecterait 50 à 60 % de la quantité totale des sécrétions salivaires lors de la piqûre pour en ré-ingérer 20 %<sup>(101)</sup>.

C'est lors du repas sanguin que de nombreux agents pathogènes peuvent être transmis à l'homme: trypanosomiase pour la glossine ou mouche tsé-tsé, paludisme pour l'anophèle; borréliose pour la tique...

#### 1. Protéines anti-plaquettaires, anticoagulantes et vasodilatatrices

D'une façon générale, la salive possède des propriétés anti-plaquettaires, anticoagulantes et vasodilatatrices dont le but est de permettre un repas sanguin le plus rapide et le plus complet possible.

**1.1- Propriétés anti-agrégantes :** La protéine la plus communément retrouvée est une apyrase dont la fonction est d'inhiber l'activation plaquettaire par son action ADP/ATP phosphohydrolase. La première apyrase a été caractérisée chez *Aedes aegypti* ; c'est en outre une homologue des 5'nucléotidases des vertébrés. D'autres apyrases ont été identifiées en particulier chez les simulies et chez d'autres moustiques comme les *Anopheles* et les *Culex*<sup>(97,102,103)</sup>.

**1.2- Propriétés anticoagulantes<sup>(97)</sup> :** la consolidation du caillot par la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble est inhibée par l'action de protéines dont la cible est variable et se fait à différents niveaux de la cascade de la coagulation : anti-thrombine, anti-X, anti-Xa, anti-VIII. Par exemple, les moustiques *Culicidae*, comme *Aedes aegypti*, possèdent une protéine de 54 kDa directement anti-Xa et qui appartient à la famille des serpins. L'anophèle *Anopheles albimanus* possède une anti-thrombine de 6,5 kDa appelée anophéline.

**1.3- Propriétés vasodilatatrices :** ces protéines salivaires ont une action vasodilatatrice dont le but est d'accélérer le flux sanguin de l'hôte pour diminuer le temps de recherche des vaisseaux et la durée du repas sanguin. Ainsi, différentes protéines ont été identifiées :  
- Les moustiques du genre *Aedes* possèdent des tachykinines appelées sialokinines qui miment l'action de la substance P dont l'action vasodilatatrice résulte de la stimulation de production de NO<sup>(97)</sup>.

- Un des principaux vecteurs de la maladie de Chagas, *Rhodnius prolixus*, possède des nitrophorines, protéines transporteuses et libératrices de NO. Les nitrophorines ont également une activité antihistaminique<sup>(97)</sup>.
- Les anophèles sécrètent une myéloperoxydase, dont l'activité est une catéchol oxydase/peroxydase permettant la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui catabolise la sérotonine et la noradrénaline, vasoconstricteurs endogènes puissants<sup>(97)</sup>.
- Les simulies (*Simulium vittatum*) synthétisent le maxidilan, un peptide de 15 kDa ayant non seulement une action vasodilatatrice mais également des propriétés immunomodulatrices (action sur la présentation des antigènes et sur les macrophages).

#### 2. Autres protéines

Les protéines salivaires sont très nombreuses, et d'autres encore retiennent notre attention. Une alpha-galactosidase, nécessaire à la digestion des sucres, ainsi que des lysozymes aux propriétés antibactériennes, ont été isolés<sup>(99)</sup>. Enfin des protéines de la famille des protéines-D7 sont présentes chez de nombreux insectes hématophages ; il existe deux formes : une forme longue de 27 à 30 kDa et une forme courte de 15 à 20 kDa<sup>(99,104)</sup>.

#### 3. Variations de la composition des protéines salivaires

La composition de la salive varie selon le sexe de l'arthropode répondant à une fonctionnalité différente. Qualitativement et quantitativement, la teneur protéique des sécrétions salivaires varie selon l'âge de l'insecte<sup>(99,100)</sup>. Certaines protéines salivaires de *Aedes aegypti* sont exprimées seulement en fonction du type de repas (sanguin ou sucré)<sup>(105,106)</sup>. Après un repas sanguin, le stock protéique salivaire se reconstitue plus ou moins rapidement, soit en au moins 48 h<sup>(99,100)</sup>.

Enfin, la composition de la salive est influencée par une éventuelle infestation par un agent pathogène comme le paludisme<sup>(107)</sup>.

## B. LES ALLERGÈNES DE LA SALIVE DES ARTHROPODES HÉMATOPHAGES

La salive des arthropodes contient un grand nombre de protéines dont certaines ont été identifiées comme étant des allergènes à l'origine de réactions allergiques. Nous nous attarderons plus spécialement sur les moustiques et les taons car ils ont été l'objet de travaux plus nombreux.

#### 1. Les moustiques

S'il existe plus de 3 000 espèces de moustiques, 3 genres occupent une place importante en pathologie humaine : les *Anopheles*, les *Culex* et les *Aedes*<sup>(108)</sup>. Le rôle de la salive dans les réactions allergiques aux moustiques a été établi en 1993 par Valentine<sup>(109-112)</sup>. Identifiées par immunoblot, les protéines allergéniques varient de 3 à 16 selon les espèces considérées, avec un poids moléculaire compris entre 14 et 126 kDa<sup>(113,114)</sup>. Par exemple, 3 allergènes ont été retrouvés chez *Aedes communis*<sup>(20)</sup>, 8 chez *Aedes aegypti*, 9 chez *Culex quinquefasciatus* et 16 chez *Aedes albopictus*<sup>(113,115)</sup>.

Certains allergènes parfaitement caractérisés sont désormais obtenus par génie génétique. Quatre allergènes recombinants ont été identifiés pour *Aedes aegypti* : Aed a 1 qui est une apyrase, Aed a 2 qui est une protéine D7, Aed a 3 de fonction inconnue et Aed a 4 qui est une alpha-galactosidase (Tableau 1)<sup>(113)</sup>.

La pertinence clinique est bonne puisque les prick-tests sont positifs pour rAed a 1, 2 et 3 respectivement chez 43 %, 11 % et 32 % des sujets allergiques aux moustiques. Aucun test cutané n'est positif chez les témoins non allergiques aux moustiques. En utilisant une méthode ELISA, 65 %, 32 %, 32 % et 47 % des sujets allergiques aux moustiques ont des IgE spécifiques dirigés respectivement contre rAed a 1, 2, 3 et 4<sup>(113)</sup>.

Les allergènes salivaires sont pour certains spécifiques d'espèces, d'autres sont communs permettant alors d'établir une réactivité croisée entre différentes espèces de moustiques. Ainsi, l'utilisation des allergènes recombinants retrouve la présence d'une apyrase chez *Aedes aegypti*, *Aedes vexans* et *Aedes albopictus* (Aed a 1) et d'une protéine D7 (Aed a 2) chez 7 variétés de moustiques (*Ochlerotatus triseriatus*, *Culex quinquefasciatus* et 5 *Aedes*)<sup>(113)</sup>. La possibilité d'allergie croisée entre venin de guêpes et salive de moustiques semble plus rare<sup>(117, 118)</sup>.

## 2. Les taons

Les travaux concernant les taons sont moins nombreux. Diverses protéines liant des IgE spécifiques ont été identifiées : 3 d'un poids moléculaire de 16, 50, 70 kDa<sup>(119)</sup> et 4 d'un poids moléculaires de 17, 20, 49, 70 kDa<sup>(120)</sup>. Plus récemment, deux allergènes ont été caractérisés<sup>(121)</sup>. Ainsi, une étude sur *Tabanus yao* ayant nécessité la dissection de 60 000 paires de glandes salivaires, a permis d'identifier Tab a 1 et Tab a 2. Tab a 1 d'un poids moléculaire de 26 kDa est l'antigène 5, également allergène majeur des guêpes. La similitude est de 50 %. Tab a 2 d'un poids moléculaire de 35 kDa est une hyaluronidase, allergène présent chez les vespides et l'abeille. La similitude de structure de Tab a 2 avec Ves v 2 est de 60 %. Ainsi, cette étude permet d'étayer la possibilité d'une allergie croisée entre taons et vespides<sup>(122)</sup>.

La caractérisation des allergènes de la salive des arthropodes est encore très fragmentaire. Cependant très récemment, il a été démontré que la tique semble capable d'induire chez le sujet piqué le développement d'IgE spécifiques dirigées contre un oligosaccharide, le galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal). Cette sensibilisation peut induire l'apparition d'anaphylaxie vis-à-vis des viandes de mammifères non primates et également vis-à-vis de l'anticorps monoclonal cetuximab<sup>(123-125)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Bousquet JMJ, Michel FB. Allergie aux hyménoptères. Guêpes, abeilles, frelons. Diagnostic et traitement. Joinville-le-Pont: Institut français de recherche en allergologie, 1985.
2. Reisman RE. Insect allergy. In: Allergy, principles and practice. Jr M, ed., Saint Louis, Mosby Co, 1983.
3. Muller U. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, New York: Gustav Fischer, 1990.
4. David BGG, Dandeu JP. Venins d'hyménoptères. Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1997;37:1057-1062.
5. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy 1984;52:276-278.
6. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60:1339-1349.
7. Hsiang HK, Elliott WB. Differences in honey bee (*Apis mellifera*) venom obtained by venom sac extraction and electrical milking. Toxicon 1975;13:145-148.
8. Franklin R, Baer H. Comparison of honeybee venoms and their components from various sources. J Allergy Clin Immunol 1975;55:285-298.
9. Bachmayer HKG, Suchanek G. Synthesis of pro-mellitin and mellitin in the venom gland of queen and worker bees. Patterns observed during maturation. J Insect Physiol 1972;18:1515-1520.
10. Owen MD. Relationship between age and hyaluronidase activity in the venom of queen and worker honey bees (*Apis mellifera* L.). Toxicon 1979;17:94-98.
11. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. Toxicon 1990;28:813-820.
12. Shipman WH, Vick JA. Studies of Brazilian bee venom. Cutis 1977;19:802-804.
13. Nelson DR, Collins AM, Hellmich RL, et al. Biochemical and immunochemical comparison of Africanized and European honeybee venoms. J Allergy Clin Immunol 1990;85:80-85.
14. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB. Lethality of 'killer' bee stings. Nature 1989;337:413.
15. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Dillon KA. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). J Allergy Clin Immunol 1992;90:59-65.
16. Jeep S, Paul M, Muller U, Kunkel G. Honeybee venom allergy: immunoblot studies in allergic patients after immunotherapy and before sting challenge. Allergy 1996;51:540-546.

17. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972;177:314-322.
18. Scott DL, Otwinowski Z, Gelb MH, Sigler PB. Crystal structure of bee-venom phospholipase A2 in a complex with a transition-state analogue. *Science* 1990;250:1563-1566.
19. Fletcher JE, Elliott WB, Ishay J, Rosenberg P. Phospholipase A and B activities of reptile and hymenoptera venoms. *Toxicon* 1979;17:591-599.
20. Nair BC, Nair C, Denne S, Wypych J, Arbesman CE, Elliott WB. Immunologic comparison of phospholipases A present in Hymenoptera insect venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:101-109.
21. Kemeny DM, Dalton N, Lawrence AJ, Pearce FL, Vernon CA. The purification and characterisation of hyaluronidase from the venom of the honey bee, *Apis mellifera*. *Eur J Biochem* 1984;139:217-223.
22. Kemeny DM, Harries MG, Youlten LJ, Mackenzie-Mills M, Lessof MH. Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. I. Development of a highly specific RAST for bee venom antigens and its application to bee sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:505-514.
23. King TP, Sobotka AK, Kochoumian L, Lichtenstein LM. Allergens of honey bee venom. *Arch Biochem Biophys* 1976;172:661-671.
24. Muller UR, Dudler T, Schneider T, et al. Type I skin reactivity to native and recombinant phospholipase A2 from honeybee venom is similar. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:395-402.
25. Dudler T, Chen WQ, Wang S, et al. High-level expression in *Escherichia coli* and rapid purification of enzymatically active honey bee venom phospholipase A2. *Biochim Biophys Acta* 1992;1165:201-210.
26. Muller U, Fricker M, Wymann D, Blaser K, Crameri R. Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2. *Clin Exp Allergy* 1997;27:915-920.
27. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:79-86.
28. Stapel SO, Waanders-Lijster de Raadt J, van Toorenenbergen AW, de Groot H. Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy* 1998;53:769-777.
29. Bucher C, Korner P, Wuthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:361-365.
30. Muller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy* 2002;57:570-6.
31. Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543-548.
32. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:247-248; author reply 248.
33. Dudler T, Machado DC, Kolbe L, et al. A link between catalytic activity, IgE-independent mast cell activation, and allergenicity of bee venom phospholipase A2. *J Immunol* 1995;155:2605-2613.
34. Schneider T, Dudler T, Annand RR, Gelb MH, King TP, Suter M. Comparison of the antibody response to bee venom phospholipase A2 induced by natural exposure in humans or by immunization in mice. *J Mol Recognit* 1997;10:93-100.
35. Rothschild AM. Histamine release by bee venom phospholipase A and mellitin in the rat. *Br J Pharmacol Chemother* 1965;25:59-66.
36. Helm BA. Is there a link between the nature of agents that trigger mast cells and the induction of immunoglobulin (Ig) E synthesis? *Adv Exp Med Biol* 1994;347:1-10.
37. Morita Y, Aida N, Miyamoto T. Role of phospholipase A2 activation in histamine release from human basophils. *Allergy* 1983;38:413-418.
38. Cavagnol RM. The pharmacological effects of hymenoptera venoms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:479-498.
39. Condrea E, Devries A. Venom Phospholipase A: A Review. *Toxicon* 1965;104:261-273.
40. Forster E, Dudler T, Gmachl M, Aberer W, Urbanek R, Suter M. Natural and recombinant enzymatically active or inactive bee venom phospholipase A2 has the same potency to release histamine from basophils in patients with Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1229-1235.
41. Kemparaju K, Girish KS. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochem Funct* 2006;24:7-12.
42. Soldatova LN, Crameri R, Gmachl M, et al. Superior biologic activity of the recombinant bee venom allergen hyaluronidase expressed in baculovirus-infected insect cells as compared with *Escherichia coli*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:691-698.
43. Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Muller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000;8:1025-1035.
44. Jin C, Focke M, Leonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:184-190 e1.
45. Owen MD, Pfaff LA. Melittin synthesis in the venom system of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Toxicon* 1995;33:1181-1188.
46. Mackler BF, Kreil G. Honey bee venom melittin: correlation of nonspecific inflammatory activities with amino acid sequences. *Inflammation* 1977;2:55-65.

47. Damianoglou A, Rodger A, Pridmore C, et al. The synergistic action of melittin and phospholipase A2 with lipid membranes: development of linear dichroism for membrane-insertion kinetics. *Protein Pept Lett* 2010;17:1351-1362.
48. Kroegel C, König W, Mollay C, Kreil G. Generation of the eosinophil chemotactic factor (ECF) from various cell types by melittin. *Mol Immunol* 1981;18:227-236.
49. Brigatte P, Cury Y, de Souza BM, et al. Hyperalgesic and edematogenic effects of peptides isolated from the venoms of honeybee (*Apis mellifera*) and neotropical social wasps (*Polybia paulista* and *Protonectarina sylveirae*). *Amino Acids* 2011;40:101-111.
50. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:334-338.
51. Sciani JM, Marques-Porto R, Lourenço Junior A, Orsi Rde O, Ferreira Junior RS, Barraviera B, Pimenta DC. Identification of a novel melittin isoform from Africanized *Apis mellifera* venom. *Peptides* 2010;31:1473-1479.
52. Müller UR. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141-156.
53. Terwilliger TC, Eisenberg D. The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem* 1982;257:6016-6022.
54. de Abreu RM, Silva de Moraes RL, Camargo-Mathias MI. Biochemical and cytochemical studies of the enzymatic activity of the venom glands of workers of honey bee *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae). *Micron* 2010;41:172-175.
55. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m3). *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:848-854.
56. Wittingham KM, Fitch CD, Schmidt M, Hoffman DR. Hymenoptera venom protease allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:928-33.
57. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:914-920.
58. Blank S, Seismann H, Bockisch B, et al. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol* 2010;184:5403-5413.
59. Peiren N, de Graaf DC, Brunain M, et al. Molecular cloning and expression of icarapin, a novel IgE-binding bee venom protein. *FEBS Lett* 2006;580:4895-4899.
60. Banks BE, Shipolini RA. Chemistry and pharmacology of honey bee venom. In: *Venoms of the Hymenoptera*. Ted P ed, London. Academic press, 1986.
61. Owen MD, Bridges AR. Catecholamines in honey bee (*Apis mellifera* L.) and various vespid (Hymenoptera) venoms. *Toxicon* 1982;20:1075-1084.
62. Banks BE, Brown C, Burgess GM, et al. Apamin blocks certain neurotransmitter-induced increases in potassium permeability. *Nature* 1979;282:415-417.
63. Habermann E, Fischer K. Apamin, a centrally acting neurotoxic peptide: binding and actions. *Adv Cytoparmacol* 1979;3:387-394.
64. Rangel M, Cabrera MP, Kazuma K, et al. Chemical and biological characterization of four new linear cationic alpha-helical peptides from the venoms of two solitary eumenine wasps. *Toxicon* 2011;57:1081-1092.
65. Choo YM, Lee KS, Yoon HJ, et al. Dual function of a bee venom serine protease: prophenoloxidase-activating factor in arthropods and fibrin(ogen)olytic enzyme in mammals. *PLoS One* 2010;5:e10393.
66. Stocklin R, Favreau P, Thai R, Pflugfelder J, Bulet P, Mebs D. Structural identification by mass spectrometry of a novel antimicrobial peptide from the venom of the solitary bee *Osmia rufa* (Hymenoptera: Megachilidae). *Toxicon* 2010;55:20-27.
67. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812-821.
68. de Groot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:294-7.
69. Choo YM, Lee KS, Yoon HJ, et al. Molecular cloning and antimicrobial activity of bombolitin, a component of bumblebee *Bombus ignitus* venom. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2010;156:168-173.
70. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588-600.
71. Lu G, Villalba M, Coscia MR, Hoffman DR, King TP. Sequence analysis and antigenic cross-reactivity of a venom allergen, antigen 5, from hornets, wasps, and yellow jackets. *J Immunol* 1993;150:2823-2830.
72. Severino MG, Caruso B, Bonadonna P, et al. Cross reactivity between European hornet and yellow jacket venoms. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:141-145.
73. King TP, Lu G. Hornet venom allergen antigen 5, Dol m 5: its T-cell epitopes in mice and its antigenic cross-reactivity with a mammalian testis protein. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:630-639.
74. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom XXIV: the amino acid sequences of imported fire ant venom allergens Sol i II, Sol i III, and Sol i IV. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:71-78.
75. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXVI: The complete amino acid sequences of two vespid venom phospholipases. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:184-190.
76. Soldatova L, Kochoumian L, King TP. Sequence similarity of a hornet (*D. maculata*) venom allergen phospholipase A1 with mammalian lipases. *FEBS Lett* 1993;320:145-149.

77. Kolarich D, Leonard R, Hemmer W, Altmann F. The N-glycans of yellow jacket venom hyaluronidases and the protein sequence of its major isoform in *Vespula vulgaris*. *Febs J* 2005;272:5182-190.
78. Kolarich D, Loos A, Leonard R, et al. A proteomic study of the major allergens from yellow jacket venoms. *Proteomics* 2007;7:1615-1623.
79. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106.
80. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:337-343.
81. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Gotz M, Jarisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 2004;34:460-469.
82. Seppala U, Selby D, Monsalve R, et al. Structural and immunological characterization of the N-glycans from the major yellow jacket allergen Ves v 2: the N-glycan structures are needed for the human antibody recognition. *Mol Immunol* 2009;46:2014-2021.
83. Wypych JI, Abeyounis CJ, Reisman RE. Analysis of differing patterns of cross-reactivity of honeybee and yellow jacket venom-specific IgE: use of purified venom fractions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;89:60-66.
84. de Graaf DC, Aerts M, Danneels E, Devreese B. Bee, wasp and ant venomics pave the way for a component-resolved diagnosis of sting allergy. *J Proteomics* 2009;72:145-154.
85. Geller RG, Yoshida H, Beaven MA, et al. Pharmacologically active substances in venoms of the bald-faced hornet, *Vespula (Dolichovespula) maculata*, and the yellow jacket, *Vespula (Vespula) maculifrons*. *Toxicon* 1976;14:27-33.
86. Hoffman DR. Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability. In: *Monograph on insect allergy*. Levine MI LR ed., Pittsburg. Lambert Assoc, 2003:37-53.
87. Pantera B, Hoffman DR, Carresi L, et al. Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp *Polistes gallicus*. *Biochim Biophys Acta* 2003;1623:72-81.
88. Tomalski MD, King TP, Miller LK. Expression of hornet genes encoding venom allergen antigen 5 in insects. *Arch Insect Biochem Physiol* 1993;22:303-313.
89. Fernandez J. Distribution of vespid species in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:319-324.
90. Severino MG, Campi P, Macchia D, et al. European *Polistes* venom allergy. *Allergy* 2006;61:860-863.
91. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXV: The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:707-716.
92. King TP, Guralnick M. Hymenoptera allergens. *Clin Allergy Immunol* 2004;18:339-353.
93. Lee EK, Jeong KY, Lyu DP, et al. Characterization of the major allergens of *Pachycondyla chinensis* in ant sting anaphylaxis patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39:602-607.
94. Hoffman DR. Allergic reactions to biting insects. In: *Monograph in insect allergy*. Levine MI LR ed., Pittsburg. Lambert Assoc, 2003:161-174.
95. Wiese MD, Brown SG, Chataway TK, et al. *Myrmecia pilosula* (Jack Jumper) ant venom: identification of allergens and revised nomenclature. *Allergy* 2007;62:437-443.
96. Ribeiro JMC. Vector salivation and parasite transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1987; 82 (Suppl 3): 1-3.
97. Champagne DE. Antihemostatic molecules from saliva of blood-feeding arthropods. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34:221-227.
98. Ribeiro J M C, Topalis P, Louis C. Anoxcel: an *Anopheles gambiae* protein database. *Insect Mol Biol* 2004;13:449-457.
99. Poinsignon A. Etude de la relation homme-vecteur. De l'identification à la validation de protéines salivaires comme marqueur immunologique d'exposition aux piqûres de *Anopheles* spp. et de *Glossina* spp. Thèse Université Montpellier I. Ecole Doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé, 2008. 230 p.
100. Siritayasi P, Tangthongchaiwiriya K, Kraivichian K, Nuchprayoon S, Tawatsin A, Thavara U. Decrease of mosquito salivary gland proteins after a blood meal: an implication for pathogenesis of mosquito bite allergy. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (Suppl 4): S255-259.
101. Wasserman H A, Singh S, Champagne D E. Saliva of the Yellow Fever mosquito, *Aedes aegypti*, modulates murine lymphocyte function. *Parasite Immunol* 2004; 26: 295-306.
102. Arcà B, Lombardo F, Capurro M, della Torre A, Spanos L, Dimopoulos G, Louis C, James A A, Coluzzi M. Salivary gland-specific gene expression in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Parasitologia* 1999; 41: 483-487.
103. Nascimento E P, dos Santos Malafronte R, Marinotti O. Salivary gland proteins of the mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Arch Insect Biochem Physiol* 2000; 43: 9-15.
104. Peng Z, Xu W, Lam H, Cheng L, James A A, Simons F E R. A new recombinant mosquito salivary allergen, rAed a 2: allergenicity, clinical relevance, and cross-reactivity. *Allergy* 2006; 61: 485-490.
105. Wongkamchai S, Khongtak P, Leemingsawat S, Komalamisra, Junsong N, Kulthanan K, Wisuthsarewong W, Boitano J J. Comparative identification of protein profiles and major allergens of saliva, salivary gland and whole body extracts of mosquito species in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28:162-169.
106. Wasinpiyamongkol L, Patramool S, Luplertlop N, Surasombatpattana P, Doucoure S, Mouchet F, Séveno M, Remoue F, Demette E, Brizard JP, Jouin P, Biron D G, Thomas F, Missé D. Blood-feeding and immunogenic *Aedes aegypti* saliva proteins. *Proteomics* 2010; 10: 1906-1016.

107. Choumet V, Carmi-Leroy A, Laurent C, Lenormand P, Rousselle JC, Namane A, Roth C, Brey PT. The salivary glands and saliva of *Anopheles gambiae* as an essential step in the *Plasmodium* life cycle: a global proteomic study. *Proteomics* 2007; 7: 3384-3394.
108. Viniacki H, Lavaud F. Allergie aux piqûres de moustiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005; 45: 620-625.
109. Valentine MD. Insect-sting anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 225-6.
110. Hutt N, Pauli G. Allergie aux insectes piqueurs (hyménoptères exclus). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996; 36:503-506.
111. Lavaud F, Bouchet F, Mertes PM, Kochman S. Allergie aux piqûres d'insectes hématophages : manifestations cliniques. *Allerg Immunol* 1999;31:311-316.
112. Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergen-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001; 56: 787.
113. Peng Z, Beckett AN, Engler RJ, Hoffman DR, Ott NL, Simons FER. Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosquito bites *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1189-1194.
114. Peng Z, Simons FE. Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:198-209.
115. Brummer-Korvenkontio H, Palosuo K, Palosuo T, Brummer-Korvenkontio M, Leinikki P, Reunala T. Detection of mosquito saliva-specific IgE antibodies by capture ELISA. *Allergy* 1997; 52: 342-345.
116. Peng Z, Simons FER. A prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:284-286.
117. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp/mosquito syndrome. *Allerg Immunol*. 1999;31:175-184.
118. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp-mosquito syndrome: extension of cross-allergenicity to the horsefly. *Allerg Immunol* 2000;32:16-19.
119. Focke M, Hemmer W, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R, Kofler H. Specific sensitization to the common housefly (*Musca domestica*) not related to insect panallergy. *Allergy* 2003;58: 448-451.
120. Martínez A, Martínez J, Palacios R, Panzani R. Importance of tropomyosin in the allergy to household arthropods. Cross-reactivity with other invertebrate extracts. *Allergol Immunopathol* 1997; 25:118-126.
121. Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, Yang X, Yang H, Xu X, Lin D, Lai R. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, *Tabanus yao*. *Allergy* 2011; 66: 101-109.
122. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61-63.

123. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Kanny G, Guérin L, Roche JF. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:144-145.
124. Beaudouin E, Kanny G, Guerin B, Guerin L, Plenat F, Moneret-Vautrin DA. Unusual manifestations of hypersensitivity after a tick bite: report of two cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 43-46.
125. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-433.

Tableau 1. Protéines salivaires identifiées chez *Aedes Aegypti*. D'après Peng et al<sup>(114)</sup>.

Types (Denomination)	Poids moléculaire (kDa)	Fonctions
Alpha amylase (?)	81,5	?
Apyrase (Aed a 1)	68	Anti-agrégant plaquettaire
Alpha glucosidase (Aed a 4)	67	Dégradations des sucres
Estérase (?)	65	?
Anti-Xa (?)	54	Anticoagulant
Aed a 1	44	?
Aed a 2	37	?
Proteine-D7 (Aed a 2)	37	
? (Aed a 3)	30	?
Sialokinines	14	Vasodilatateur
Anti-TNF	?	Anti-tumoral
		Anti-nécrosant
Lyzsozyme	?	Bactéricide

## » ÉPIDÉMIOLOGIE

Xavier Van der Brempt, Isabelle Sullerot, Claire Schwartz

### 1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

#### A. PRÉVALENCE DES SENSIBILISATIONS

#### B. PRÉVALENCE DES RÉACTIONS

1. Réactions normales
2. Réactions locales étendues
3. Réactions systémiques

#### C. MORTALITÉ

### 2. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

#### A. QUI SE FAIT PIQUER? FACTEURS DE RISQUE DE PIQÛRE

1. Répartition géographique des différents hyménoptères
2. Climats
3. Facteurs occupationnels

#### B. QUI RISQUE DE FAIRE UNE RÉACTION ALLERGIQUE? FACTEURS INFLUENÇANT LA SURVENUE D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE

1. Génétique
2. Atopie
3. Sensibilisation aux venins
4. Intervalle entre les piqûres
5. Nombre de piqûres

#### C. QUI RISQUE DE FAIRE UNE RÉACTION GRAVE? FACTEURS INFLUENÇANT LA SÉVÉRITÉ D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE

1. Age
2. Sexe
3. Sévérité de la réaction précédente
4. Site de la piqûre
5. Insecte en cause
6. Maladie cardio-vasculaire associée
7. Traitements en cours
8. Mastocytose ou tryptase élevée

### 1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE : HISTOIRE NATURELLE

#### A. PRÉVALENCE DE LA SENSIBILISATION

La prévalence de la sensibilisation (définie comme la présence d'IgE spécifiques (IgEs) dirigées contre les allergènes des hyménoptères) est très variable selon les études, car elle dépend de l'exposition aux piqûres (donc du type de population étudiée et de sa localisation géographique), mais aussi de la technique utilisée (IgEs sanguines ou tests cutanés). Les résultats sont en outre biaisés dans certaines études épidémiologiques par la présence possible chez les patients atopiques d'IgEs dirigées contre des déterminants carbohydrates (CCD), responsables de réactions croisées entre d'une part les venins, et d'autre part des pollens, des aliments d'origine végétale ou le latex.

Une sensibilisation au venin d'hyménoptère apparaît chez plus de 30 % des adultes dans les semaines après une (première) piqûre, et elle disparaît spontanément dans 30-50 % des cas après 5 à 10 ans, mais peut aussi persister durant des décennies, même en l'absence de repiqûre<sup>(1)</sup>. La prévalence de tests cutanés et/ou d'IgEs positifs est de 15 à 25 % des adultes, la plupart de ces sujets n'ayant jamais eu de réaction allergique sur piqûre d'hyménoptère<sup>(2,3)</sup>. Chez les sujets ayant eu une réaction allergique, non traités par immunothérapie, une perte spontanée de la sensibilisation est également possible; elle est observée dans 20-30 % des cas après 10 ans, elle est plus fréquente en cas de réaction initiale légère que sévère, plus fréquente aussi pour la guêpe que pour l'abeille, et pour l'enfant que pour l'adulte<sup>(3)</sup>.

#### B. PRÉVALENCE DES RÉACTIONS SUR PIQÛRE D'HYMÉNOPTÈRE

La réaction normale après une piqûre d'hyménoptère est purement locale, et consiste en une papule d'environ 2 cm de diamètre, douloureuse, érythémateuse et prurigineuse, qui peut persister quelques heures.

Une réaction locale étendue (*large local reaction*) est une réaction allergique locale, IgE-dépendante tardive (et/ou parfois à médiation cellulaire), qui dure plus de 24 h, et dépasse (souvent largement) 10 cm de diamètre, pouvant atteindre une ou deux articulations voisines, avec résolution lente pouvant durer 5 à 10 jours. Sa prévalence est mal connue; elle est de 5,8 % dans une population pédiatrique irlandaise<sup>(4)</sup>, et de 10,8 % dans une population adulte italienne<sup>(5)</sup>, mais des chiffres allant jusque 19 % (enfants) à 26,4 % (adultes) et même 38 % (apiculteurs) ont été rapportés dans des études plus anciennes (in 6). Contrairement à ce que l'on croyait jusqu'à présent, ces réactions, bénignes par elles-mêmes (sauf en cas de localisation oropharyngée), semblent associées à un risque non négligeable de réaction systémique en cas de repiqûre (5-10 % des cas), et pourraient justifier une immunothérapie dans certains cas, ou à tout le moins la prescription d'adrénaline auto-injectable<sup>(7,8)</sup>.

La prévalence des réactions systémiques dans la population générale est nettement plus faible, et varie de 0,3 à 7,5 % selon les études<sup>(6)</sup>. Elle est nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes : 0,34 % de réactions systémiques après piqûre d'hyménoptère chez 1 175 enfants<sup>(9)</sup> contre 3,3 % dans une population adulte<sup>(2)</sup>. Elle augmente avec le degré d'exposition, avec par exemple dans une étude déjà ancienne des réactions allergiques sur piqûre d'abeille chez 40 % des apiculteurs français<sup>(10)</sup>.

On peut aussi préciser la prévalence des différents types de réactions allergiques après piqûre d'hyménoptère. Dans sa classification en 4 grades de sévérité, Müller décrit 10,8 % de grade I (urticatoire), 16,5 % de grade 2 (angioedème), 31,0 % de grade 3 (dyspnée, confusion), 13,1 % de grade 4 (chute de tension, syncope), en plus des 25,4 % de réactions locales étendues<sup>(11)</sup>. Une étude beaucoup plus récente chez 962 adultes donne les résultats suivants, mais en utilisant la classification de Ring et Messmer, et sans inclure les réactions locales étendues : 15,2 % de grade I, 63,4 % de grade II, 21 % de grade III et 0,4 % de grade IV (où le grade IV ne comprend que les arrêts cardiaques et/ou respiratoires)<sup>(12)</sup>. Chez l'enfant, les urticaires sont nettement plus fréquentes et les réactions systémiques graves sont beaucoup plus rares.

Enfin, durant les 10 années qui suivent une réaction allergique initiale documentée, le risque de réaction systémique lors d'une repiquère augmente avec la sévérité de la réaction initiale : 10 % si réaction cutanée (ou réaction locale étendue), 20 % si réaction systémique (modérée), et 40 (enfants) à 60 % (adultes) si réaction anaphylactique<sup>(1)</sup>. Environ 1 fois sur 2, la sévérité de la 2e réaction est similaire à celle de la 1e réaction, mais elle peut aussi être plus sévère ou moins sévère que la première<sup>(11)</sup>.

## C. MORTALITÉ

Comme chacun sait, les piqûres d'hyménoptères peuvent avoir une issue fatale. L'incidence dans la population générale est de 0,03 à 0,48 décès par million de personnes et par an<sup>(6)</sup>, mais ces chiffres pourraient être sous-estimés. Selon Müller, environ 200 personnes meurent chaque année d'une anaphylaxie sur piqûre d'hyménoptère en Europe<sup>(13)</sup>. Plus préoccupant encore est le fait que 40 à 85 % de ces patients n'avaient jamais présenté de réaction systémique sur piqûre auparavant<sup>(6,14)</sup>.

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

Pourquoi certains patients sensibilisés réagissent-ils à la repiquère alors que d'autres non? La signification clinique et l'histoire naturelle de cette sensibilisation aux venins d'hyménoptères restent incertaines<sup>(2)</sup>. Certains facteurs de risque ressortent cependant des études épidémiologiques. On peut distinguer les facteurs associés à un risque de piqûre plus élevé, les facteurs augmentant le risque de réaction allergique, et ceux qui augmentent le risque de réactions sévères<sup>(14)</sup>.

### A. FACTEURS DE RISQUE DE PIQÛRE

**1. Localisation géographique** : l'allergie aux *Vespula* est la plus commune partout dans le monde ; les *Polistes* sont retrouvées surtout sur le pourtour méditerranéen (*Polistes dominulus* ou plutôt *dominula* ; *Polistes Gallicus*), aux Etats-Unis le long du Golfe du Mexique, et dans certaines parties de l'Asie ; les allergies aux fourmis (*fire ants*) ne posent pas de problèmes chez nous mais bien aux Etats-Unis et en Australie. Le climat, les températures, le comportement des insectes, plus ou moins agressifs, ainsi que l'exposition individuelle influencent le risque de piqûre.

Des modifications de nos écosystèmes, avec introduction de nouvelles espèces (frelon « asiatique », abeilles « africanisées » réputées particulièrement agressives,...) exposent à de nouveaux risques allergéniques.

**2. Changements climatiques** : l'augmentation des températures dans les régions froides pourrait être à l'origine d'une augmentation de la prévalence des allergies aux venins d'hyménoptères dans ces régions. Ainsi en Alaska, le premier cas d'anaphylaxie mortelle après piqûre d'hyménoptère a été relevé en 2006, et la fréquence des allergies aux venins d'hyménoptère a été multipliée par 3 ou 4 durant les dernières années, principalement sur les régions les plus septentrionales<sup>(15)</sup>.

**3. Facteurs occupationnels** : certaines professions ou activités sont associées à un risque accru de se faire piquer : jardiniers et horticulteurs, agriculteurs, apiculteurs (et leur famille), personnels travaillant dans des serres (pollinisation), activités sportives de plein air, etc.

Les ruches ou nids de guêpes proches des habitations ou lieux de travail doivent aussi être pris en compte comme facteur de risque<sup>(6)</sup>.

## B. FACTEURS DE RISQUE DE RÉACTION ALLERGIQUE

### 1. Génétique

Il y a peu de données concernant les facteurs génétiques qui favoriseraient la production et la persistance d'IgE spécifiques chez les patients piqués par des hyménoptères<sup>(14)</sup>. Une éventuelle prédisposition génétique familiale pour l'allergie au venin d'hyménoptères a été évoquée dans une étude concernant des enfants en Israël<sup>(16)</sup>. Dans une autre étude<sup>(17)</sup>, un facteur protecteur lié à certains allèles (HLA DR 4 et DQw 3) a été mis en évidence, dont la présence est reliée à l'incapacité de synthétiser des IgE contre des allergènes de venin d'abeille.

L'incidence élevée de réactions allergiques systémiques dans certaines familles serait plutôt liée à un mode de vie qui expose aux piqûres répétées<sup>(18)</sup>, comme par exemple dans les familles d'apiculteurs.

### 2. Atopie

Il est généralement admis que l'atopie ne constitue par un facteur de risque d'allergie au venin d'hyménoptère dans la population générale<sup>(19,20)</sup>, malgré certaines études discordantes.

Une corrélation a par exemple été notée entre terrain atopique (défini par des tests cutanés positifs à certains pneumallergènes et/ou trophallergènes) et sensibilisation pour les venins d'hyménoptères<sup>(2,9)</sup>. Ceci ne serait pas en rapport avec des antécédents de réaction allergique au venin ni avec un risque accru de survenue de manifestations allergiques ultérieures<sup>(21)</sup>, mais probablement avec la prédisposition qu'ont les atopiques à produire des IgE dirigées contre des allergènes environnementaux<sup>(14)</sup>.

Une autre étude a montré une corrélation inverse entre taux d'IgE totales et sévérité de l'allergie aux venins d'hyménoptères, avec des réactions allergiques moins sévères (grade I ou II) chez les patients ayant un taux d'IgE totales > 250 kU/l que chez ceux ayant des taux < 50 kU/l<sup>(22)</sup>.

Par contre l'atopie pourrait être un facteur de risque chez des sujets professionnellement exposés. Ainsi Muller épingle le cas de familles d'apiculteurs où l'atopie semble être un facteur de risque d'allergie au venin d'abeille<sup>(23)</sup>, et dans une autre étude les manifestations anaphylactiques aux venins chez des personnes professionnellement exposées (jardiniers, etc.) surviennent principalement chez des hommes atopiques<sup>(24)</sup>. Les hommes occupent en effet plus fréquemment que les femmes des emplois exposés aux piqûres d'hyménoptères, mais la prévalence élevée de l'atopie dans cette population est difficile à expliquer.

### 3. Sensibilisation aux venins

Dans une population adulte, une sensibilisation aux venins d'hyménoptères est retrouvée chez 15 à 25 % des sujets, avec une prévalence de réactions systémiques à peu près 10 fois moindre<sup>(2,3,6)</sup>. Certains patients sensibilisés et asymptomatiques feront une réaction allergique à la repiquère (17 % des cas). La sensibilisation représente donc un facteur de risque de réaction systémique à la repiquère, sans qu'il n'ait pu être identifié de paramètre permettant de prédire quelles personnes sensibilisées sont à risque de réaction allergique. Ce risque semble cependant être nettement dépendant de la sévérité de la réaction précédente<sup>(1)</sup>.

#### 4. Intervalle de temps entre les piqûres

Un intervalle de temps court entre les piqûres augmente le risque de réaction systémique à la repiqûre: ainsi dans une étude italienne 60 % des patients développant une réaction allergique avaient été piqués précédemment sans réaction particulière moins de 2 mois auparavant, alors que dans le groupe des patients non allergiques seuls 4 % avaient été piqués dans les 2 mois précédents<sup>(25)</sup>.

#### 5. Nombre de piqûres

Des piqûres extrêmement fréquentes semblent induire une tolérance. Ainsi, selon une étude déjà ancienne, 45 % des apiculteurs qui sont piqués moins de 25 fois par an font des réactions systémiques alors que ceux qui sont piqués plus de 200 fois par an n'en font pas<sup>(10)</sup>.

### C. FACTEURS INFLUENÇANT LA SÉVÉRITÉ DES RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX VENINS

#### 1. L'âge

En cas de réaction allergique généralisée au venin d'hyménoptère, chez l'enfant 60 % des réactions généralisées sont légères et ne concernent que la peau, tandis que chez l'adulte, des symptômes respiratoires ou cardiovasculaires sont présents dans 70 % des cas<sup>(26)</sup>.

Le risque de récurrence est plus faible chez l'enfant : en cas de réaction générale légère, seulement 16 % feront une réaction identique à la repiqûre, et moins de 2 % feront une réaction plus grave<sup>(27)</sup>. La faible fréquence des réactions systémiques et la moindre sévérité ne semblent pas résulter d'une exposition moindre mais probablement de l'intégrité physiologique et de l'absence de maladie chronique associée.

Chez l'adulte, le risque de réaction grave sur piqûre d'hyménoptère augmente linéairement avec l'âge<sup>(12)</sup>, sans doute du fait des comorbidités (surtout cardiovasculaires). La majeure partie des décès par allergie aux venins d'hyménoptères survient chez l'adulte âgé<sup>(28)</sup>.

#### 2. Le sexe

Le sexe masculin est un facteur de risque indépendant, probablement lié au fait que les hommes adultes sont plus fréquemment exposés aux piqûres d'hyménoptères<sup>(12, 26)</sup>. En effet, parmi les professions les plus touchées on rencontre: les apiculteurs, les pompiers, les horticulteurs, les cantonniers, les chauffeurs routiers et les motards.

#### 3. La sévérité de la réaction précédente

Après une réaction locale étendue, le risque de faire une réaction anaphylactique est de 5 à 10 %. Ce risque est de 20 % après une réaction anaphylactique modérée, et de 40 %<sup>(29)</sup> à 70 %<sup>(8)</sup> après une réaction anaphylactique sévère. Dans l'étude rétrospective de Rueff, même une réaction allergique précédente moins sévère constituait un facteur de risque indépendant de réaction allergique sévère lors d'une piqûre ultérieure, avec un odds ratio de 4 687<sup>(12)</sup>. Par contre, dans une étude prospective récente, moins de 1 % des patients ont développé des réactions plus sévères que leurs réactions précédentes<sup>(30)</sup>.

#### 4. Le site de la piqûre

Les piqûres au visage donnent lieu à un œdème important et étendu, qui peut en imposer pour une réaction grave.

Les piqûres au niveau des muqueuses buccales ou laryngées peuvent mettre en jeu le pronostic vital en raison de l'œdème obstruant les voies respiratoires. De ce fait, même quand il ne s'agit que de réactions locales, elles ont néanmoins un aspect préoccupant dans ces localisations muqueuses.

Les piqûres en intravasculaire (ou plutôt en intracapillaire), par exemple au niveau de la pulpe des doigts, pourraient provoquer des réactions plus rapides et plus sévères.

#### 5. Le type d'hyménoptère en cause

On considère généralement que c'est l'abeille qui pose le plus de problème en termes de fréquence des réactions allergiques, qui surviennent chez 14 à 43 % des apiculteurs<sup>(6)</sup>. Cependant, les études récentes montrent que lors des piqûres naturelles, le risque de réaction allergique sévère est plus élevé avec les guêpes qu'avec les abeilles<sup>(12)</sup>. Une autre étude montre que le risque de réaction sévère est trois fois plus élevé après piqûre de frelon (*Vespa crabro*) que d'abeille ou de guêpe<sup>(31)</sup>.

Les réactions allergiques au venin de bourdon (*Bombus terrestris*), sont principalement décrites chez les patients professionnellement exposés à cet hyménoptère, qui est largement utilisé dans les serres pour la pollinisation des tomates ou des concombres; il est peu agressif en milieu naturel<sup>(32)</sup>.

#### 6. Maladie cardiovasculaire associée

Une maladie cardiovasculaire préexistante constitue un risque de développer une réaction anaphylactique plus sévère et à risque léthal. Sur 25 décès par anaphylaxie (âge moyen 59 ans), au moins une comorbidité significative a été retrouvée dans 22 cas, et une pathologie cardiovasculaire dans 16 cas<sup>(33)</sup>. Chez ces patients, l'anaphylaxie entraîne une hypoxémie myocardique due à l'artériosclérose des coronaires et à l'afflux de médiateurs relargués par les mastocytes dans le tissu cardiaque<sup>(34)</sup>.

Inversement, l'anaphylaxie peut rarement entraîner des complications cardiaques. Sur un total de 1 463 réactions systémiques après piqûre d'hyménoptère observées de 1978 à 1986, Müller dénombre 206 cas (14,1 %) de douleurs ou constriction thoraciques, parmi lesquels 32 complications cardiaques documentées (2,2 %) : 13 (0,9 %) douleurs coronariennes typiques avec 2 infarctus documentés, et 19 cas (1,3 %) d'arythmies (4 arrêts cardiaques dont un décès) ; 13 des 32 patients avaient une pathologie cardiovasculaire préexistante<sup>(35)</sup>. Récemment, quelques cas de cardiomyopathie de type tako-tsubo ont été décrits après piqûre d'hyménoptère. Toute douleur thoracique pendant une anaphylaxie doit faire évoquer une complication cardiaque, et conduire le patient en unité de soins intensifs pour des explorations complémentaires et une surveillance prolongée.

#### 7. Traitements en cours

##### a) Bêtabloquants et anaphylaxie

Il est admis que les bêtabloquants n'augmentent pas la fréquence des réactions anaphylactiques en cas de piqûre d'hyménoptère ou d'injection d'immunothérapie<sup>(36)</sup>, mais ils en aggravent la sévérité, et en rendent le traitement plus difficile.

Ils augmentent le relargage des médiateurs de l'anaphylaxie, et cela serait d'autant plus marqué chez l'asthmatique et l'atopique, ces patients ayant une « hyporéactivité intrinsèque » du système bêta adrénérgique<sup>(37)</sup>. Il est donc conseillé d'arrêter ou de trouver une alternative thérapeutique au traitement par bêtabloquant avant une ITS.

Cependant dans certains cas on peut être amené après évaluation précise du rapport bénéfice-risque, à conserver le traitement par bêtabloquant. Le risque des bêtabloquants chez les patients cardiovasculaires et allergiques a été discuté dans une publication récente<sup>(38)</sup>. On estime que leur bénéfice dans les coronaropathies, les arythmies ventriculaires et les défaillances cardiaques, est très supérieur à leur rôle délétère potentiel en cas d'anaphylaxie.

#### b) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

La question des IEC reste ouverte. Comme les bêtabloquants, les IEC n'augmentent pas la fréquence des anaphylaxies, mais chez certains patients, en raison de leur pharmacologie, ils peuvent en accroître la sévérité. Les IEC font partie des facteurs de sévérité épinglés par le groupe d'experts européens chez les patients allergiques aux venins et non traités par immunothérapie<sup>(6)</sup>; ils augmenteraient le risque de réaction anaphylactique sévère par rapport aux réactions modérées avec un odds ratio de 2,27<sup>(12)</sup>.

Plusieurs cas cliniques documentés font état de réactions allergiques sévères, dont des anaphylaxies, chez des patients traités par IEC, après piqûres d'hyménoptères ou pendant une immunothérapie<sup>(39)</sup>. Chez ces patients, des dosages plasmatiques ont révélé une diminution significative des facteurs vasoconstricteurs angiotensine 1 et angiotensine 2, ce qui explique l'absence de réponse à la vasodilatation du choc anaphylactique.

De plus, les IEC inhibent le catabolisme des kinines vasoactives comme la bradykinine, les prostaglandines E2 et I2, et la substance P, ce qui renforce la vasodilatation et augmente la perméabilité vasculaire. L'hypotension du choc anaphylactique est renforcée.

#### c) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (sartans) et inhibiteurs de la rénine

Ces médicaments n'inhibent que partiellement le métabolisme des kinines, et les effets secondaires type angioedème sont moins fréquents qu'avec les IEC. A notre connaissance, aucun cas clinique documenté de réaction allergique sévère sur piqûre d'hyménoptère ou sur injection d'immunothérapie n'a été publié à ce jour (revue de littérature arrêtée fin 2011) chez des patients prenant ces traitements.

Toutefois, si l'on compare leurs effets secondaires, une méta-analyse récente rapporte que sur 71 patients ayant présenté un angioedème sur IEC et traités ensuite par un sartan, avec un suivi d'au moins un mois, le risque de présenter un nouvel angioedème était de 2 à 17 %<sup>(40)</sup>, alors que le risque d'angioedème sur IEC est de 0,2 %. Quant aux inhibiteurs de la rénine, plusieurs cas d'angioedème liés à l'utilisation de l'aliskirène avaient déjà été rapportés dans l'année de sa commercialisation en Europe, et une étude sur plus de 12 000 patients traités par aliskirène en monothérapie rapporte le chiffre de 0,4 % d'angioedème<sup>(41)</sup>.

Dans la mesure où leurs mécanismes d'action et leurs effets secondaires sont similaires, la prudence reste donc de mise, et ces médicaments ne semblent pas pouvoir constituer une alternative valable aux IEC en ce qui concerne les risques liés à l'allergie aux hyménoptères et à l'immunothérapie.

Cependant, qu'il s'agisse des bêtabloquants, des IEC, des sartans ou des plus récents inhibiteurs de la rénine, le rapport bénéfice-risque doit être évalué pour chaque patient, et s'ils ne peuvent être remplacés, la désensibilisation et le suivi se feront sous surveillance renforcée. En effet, le risque de décès lié à la maladie cardiovasculaire sous-jacente est souvent beaucoup plus élevé que le risque de choc anaphylactique lors d'une piqûre ou d'une injection d'immunothérapie.

## 8. Mastocytose, tryptase élevée

L'épidémiologie de la mastocytose est mal connue; la prévalence de la mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire) est estimée à 1 cas sur 1 000 à 8 000 sujets dans une consultation dermatologique, soit 0,013 à 0,1 %<sup>(42)</sup>. La prévalence de la mastocytose chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères serait de 0,9 à 5,5 %<sup>(42)</sup>, mais une tryptase augmentée (> 11,4 µg/l) a été retrouvée chez 11,6 % de 379 patients allergiques aux venins d'hyménoptères, avec choc anaphylactique chez 70,5 % d'entre eux<sup>(43)</sup>.

Le risque de réaction systémique sévère augmente de façon continue en fonction de la tryptasémie basale. On a pu calculer qu'entre une tryptasémie basale de 4,25 µg/l et de 20 µg/l, le risque de réaction systémique sévère augmente d'un facteur 3,8, quel que soit l'insecte en cause (abeille ou guêpe)<sup>(12)</sup>.

Inversement, chez les patients porteurs d'une mastocytose, l'allergie aux venins d'hyménoptères est le principal facteur déclenchant d'anaphylaxie: dans ce groupe, l'anaphylaxie aux venins atteint 20 à 30 % des patients<sup>(42)</sup>. Dans cette même revue, 6 décès sur piqûre d'hyménoptère sont recensés chez des patients porteurs d'une mastocytose: 3 patients ne bénéficiaient d'aucune désensibilisation (la piqûre mortelle était apparemment leur première réaction systémique), et 3 patients avaient arrêté leur désensibilisation avant l'accident (dont un désensibilisé au venin d'abeille, mais décédé 10 ans plus tard d'une piqûre de guêpe). Jusqu'à présent, aucun décès n'est à déplorer chez les patients en cours de désensibilisation. Pour les patients porteurs de mastocytose, l'EAACI recommande actuellement la poursuite à vie de la désensibilisation, avec le seul venin responsable de la réaction initiale, et la mise à disposition permanente d'une trousse d'urgence contenant 2 seringues auto-injectables d'adrénaline à cause du risque persistant de réaction systémique après piqûre par l'hyménoptère désensibilisé ou par un autre insecte<sup>(43)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Golden DBK. *Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:439-47.
2. Golden DBK, et al. *Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults.* *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6.
3. Birnbaum J, Vervloet D. *Allergie aux piqûres d'hyménoptères.* in Vervloet D, Magnan A. *Traité d'Allergologie*, chap 60. Flammarion Médecine-Sciences 2003.
4. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. *Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166-70.
5. Incorvaia C, Senna G, Mauro M, et al. *Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy.* *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:372-4.
6. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy.* *Allergy* 2005;60:1339-1349. Texte complet accessible en ligne sur <http://www.eaaci.net>.
7. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. *Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:334-7.
8. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. *The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update.* *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 477-80.e1-42.
9. Novembre E et al. *Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features.* *Clin Exp Allergy* 1998;28: 834-8.

10. Bousquet J, Coulomb J, Robinet-Levy M. Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy* 1982;12:331-42.
11. Muller UR Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Gustav Fischer Verlag, 1990 (Stuttgart).
12. Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest group on Insect Venom Hypersensitivity *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-1054.
13. Müller UR. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141-56.
14. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1467-76.
15. Demain JG, Gessner BD, Mac Laughlin JB and al. Increasing insect reactions in Alaska: is this relating to changing climate ? *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:238-243.
16. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israël. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1435-9.
17. Lympany P, Kemeny DM, Welsch KI, Lee TH. An HLA associated non responsiveness to mellitin: a component of bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:160-70.
18. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1010-15.
19. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the Mediterranean Area. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 1069-74.
20. Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F and al. Epidemiological factors of hymenoptera venom allergy in a spanish adult population. *J Invest Allergol Immunol.* 2004;14:134-141.
21. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Easter Spain. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:179-85.
22. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C and al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2007;62:884-889.
23. Muller UR. Bee venom allergy in beekkeepers and their family members. *Curr Opin Allergy clin Immunol.* 2005 Aug;5(4):343-7.
24. Perez Pimiento A, Prieto Lastra L, Rodriguez Cabrerros M, et al. Work related anaphylaxis to wasp sting. *Occupational Medecine* 2007; 57:602-604.
25. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994; 49: 894-896.
26. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008;8:330-7.
27. Birnbaum J, Vervloet D. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères: mise en œuvre, techniques et arrêt. *Revue Française d'Allergologie* 1997;37:1063-69.
28. Sasvary T, Müller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1977 to 1987. *Schweiz Med Wschr* 1994;124:1887-1894.
29. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:261-272.
30. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, Kagey-Sobotka A. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:670-5.
31. Antonicelli L, Bilo MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients ? *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35:199-203.
32. De Groot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:294-297.
33. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:252-257.
34. Marone G, Betoraki A, Onorati AM, et al. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004;257:133-149.
35. Müller U, Stettler R, Hottinger S. Cardiac symptoms during anaphylaxis to hymenoptera stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:230[A235].
36. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:426-430.
37. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:37-44.
38. Müller U. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:337-341.
39. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 2006;40:699-703.
40. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP et al. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:495-9.
41. White WB, Bresalier R, Kaplan AP, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:765–775.
42. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237-1245.
43. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy* 2009; 64:1379-1382.

## » MANIFESTATIONS CLINIQUES

Jean Luc Bourrain, Joëlle Birnbaum, Martine Drouet, Jean Pierre Jacquier



### A. RÉACTIONS LOCALES ET LOCO-RÉGIONALES

### B. RÉACTIONS SYSTÉMIQUES ANAPHYLACTIQUES

### C. RÉACTIONS ATYPIQUES

1. Manifestations atypiques d'anaphylaxie
2. Anaphylaxie et mastocytose
3. Expression atypique de l'allergie
  - Maladie sérique et vascularite
  - Atteinte neurologique
  - Atteinte rénale
  - Atteinte cardiaque
  - Tableaux divers
  - Urticaire au froid

### D. RÉACTIONS APRÈS PIQÛRES MULTIPLES

## A. RÉACTIONS LOCALES ET LOCO-RÉGIONALES AUX PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES

JEAN LUC BOURRAIN

Toujours gênantes, parfois inquiétantes, les réactions locales et loco-régionales aux piqûres d'hyménoptères sont un motif fréquent de consultation à la fois pour rechercher une réponse thérapeutique préventive ou curative, mais aussi dans la crainte que ces manifestations soient les prémices de symptômes plus graves. Malgré leur banalité, elles restent mal connues et la littérature les concernant est relativement pauvre.

Les réactions locales sont des symptômes normaux, conséquences de la toxicité directe des venins ainsi que de la réaction immunitaire spécifique ou non qu'ils déclenchent. Très rapidement après la piqûre apparaît sur son site un œdème douloureux puis éventuellement prurigineux qui peut persister quelques heures, voire parfois quelques jours<sup>(1)</sup>. Il existe tout un gradient dans l'intensité de ces réactions locales, cependant la distinction entre réaction locale et réaction loco-régionale est simple puisque la définition médicale de cette dernière est claire. En effet, sont classées dans ce groupe les gonflements au site d'une piqûre d'hyménoptère supérieurs à 10 cm et qui persistent plus de 24 heures<sup>(2)</sup>. Ce sont des réactions inflammatoires érythémateuses et prurigineuses qui exceptionnellement peuvent être le siège de vésicules, de bulles voire d'autres atteintes systémiques non anaphylactiques<sup>(3)</sup>.

Cette définition n'est malheureusement pas toujours bien respectée dans les études épidémiologiques ce qui conduit à des estimations de fréquence dans la population générale allant de 2,4 à 10 %<sup>(4)</sup>. Ce n'est donc pas du tout un phénomène rare, il est même assez fréquent dans certaines populations rurales (26,4 %) voire très fréquent chez les apiculteurs (38 %)<sup>(2)</sup>. Le status atopique ne semble être ni un facteur de risque, ni un facteur de protection vis-à-vis de cette symptomatologie<sup>(5)</sup>.

Il n'y a pas de certitude sur leur physiopathologie, mais il est vraisemblable que ce groupe ne soit pas totalement homogène et puisse intégrer plusieurs mécanismes différents plus ou moins intriqués. Tout d'abord des phénomènes toxiques directement liés aux composants enzymatiques des venins (phospholipases, hyaluronidases...) qui ont des toxicités cutanées, neurologiques, sanguines, etc<sup>(4,7)</sup>. Mais ces réactions inflammatoires cellulaires retardées plus ou moins spécifiques d'un venin font également vraisemblablement appel à des phénomènes immunitaires innés ou adaptatifs et pour ces derniers pourraient participer tant des IgE que des lymphocytes T spécifiques<sup>(4,7)</sup>. On peut ainsi distinguer deux groupes : d'une part les patients qui présentent depuis l'enfance des réponses exagérées non spécifiques à tous les venins quels que soient les animaux piqueurs, ces sujets sont souvent présentés comme étant ceux qui sont préférentiellement piqués au sein de la cellule familiale ; d'autre part les sujets qui deviennent exagérément réactifs spécifiquement à certains venins et chez qui l'on retrouve volontiers des stigmates de sensibilisation allergique, ce qui les rapproche du groupe des patients présentant des manifestations systémiques anaphylactiques.

Une question importante en allergologie est d'essayer de prévoir les risques encourus et d'en déduire l'attitude thérapeutique à suivre. Dans le cas des réactions loco-régionales, l'inquiétude qui justifie souvent la consultation est de savoir si cette symptomatologie constitue ou non les prémisses d'une réaction systémique grave. Certaines courtes séries ne l'ont pas confirmé et même quelques publications rapportent un « effet protecteur » de ces symptômes vis-à-vis des réactions systémiques<sup>(4,8,9)</sup>. Cependant, les réactions loco-régionales et systémiques paraissent partager un certain nombre de facteurs épidémiologiques communs. Elles surviennent volontiers chez des hommes adultes fréquemment piqués et c'est au sein de ces deux groupes que l'on retrouve le plus souvent la présence d'IgEs vis-à-vis du venin en cause, préférentiellement d'abeille<sup>(10)</sup>. Dans ces mêmes populations, Fernandez décrit une série de 23 patients aux antécédents

de réaction loco-régionale et repiqués, dont 12 ont présenté à nouveau le même type de symptômes tandis que 11 ont présenté des réactions locales modérées<sup>(10)</sup>. Les références bibliographiques concernant le risque de l'évolution d'une réaction loco-régionale à une réaction systémique sont par ailleurs globalement assez anciennes avec un risque estimé entre 5 à 15 %. Aussi, la conduite à tenir actuelle est de ne pas faire de bilan allergologique devant de tels symptômes isolés, les sensibilités alors découvertes (IDR, IgE spécifiques) étant difficilement interprétables en termes de prédictivité positive ou négative. Cela est à reconsidérer en cas d'aggravation progressive des symptômes pour un hyménoptère donné et chez un individu épisodiquement piqué. En effet, l'influence du nombre de piqûres sur l'immunité et les symptômes est à prendre de façon relative. La survenue de quelques piqûres rapprochées dans le temps augmenterait le risque de survenue d'une réaction systémique, et les personnes piquées « épisodiquement » seraient plus à risque d'allergie. Mais des piqûres très fréquentes et régulières (>200/an) seraient plutôt inductrices d'une tolérance, ce qui mériterait cependant d'être réétudié<sup>(11, 12)</sup>. Par contre, le cas assez stéréotypé de l'enfant qui est l'individu préférentiellement piqué de la cellule familiale et qui réagit fortement à toutes les piqûres et morsures d'insectes ne nécessite pas d'exploration complémentaire mais des conseils de prévention et une prise en charge thérapeutique symptomatique même si l'immunothérapie spécifique pourrait avoir pour certains un effet bénéfique<sup>(13-15)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Moffit JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
2. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
3. Lin CC, Chang MY, Lin JL. Hornet sting induced systemic allergic reaction and large local reaction with bulle formation and rhabdomyolysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:1009-11.
4. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:334-7.
5. Biló MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-76.
6. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green M, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1435-9.
7. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
8. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494-8.
9. Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Natural history of hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6.
10. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of hymenoptera venom allergy in eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005;35:179-185.

11. Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:332-40.
12. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB et al. Shortness interval between two stings as a risk factor for developing hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894-6.
13. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
14. Severino MG, Cortellini Gabriele, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D, Campi P, Spadolini I, Canonica W, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 44-8.
15. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1371-5.

## B. RÉACTIONS SYSTÉMIQUES ANAPHYLACTIQUES Joëlle Birnbaum

Les réactions systémiques ou générales sont relativement fréquentes et il faut insister en particulier sur les réactions généralisées légères qui doivent donner l'alarme et inciter à un bilan allergologique pour discuter une indication de désensibilisation spécifique. Ces réactions sont polymorphes puisqu'elles peuvent intéresser tous les organes. On peut distinguer des signes cutanés, muqueux, respiratoires, circulatoires, digestifs et neurologiques. Par ailleurs, on peut observer l'expression d'un symptôme ou le regroupement de plusieurs symptômes réalisant des tableaux cliniques différents. Enfin tous les degrés de gravité sont possibles:

- Les signes cutané-muqueux sont certainement les plus fréquents. Il s'agit essentiellement d'urticaires généralisées. Dans certains cas, les tissus sous-cutanés sont intéressés et on observe alors l'apparition d'un œdème. L'œdème de Quincke est la forme la plus grave, dont la localisation laryngée représente un signe de gravité. La dysphonie peut être un des premiers signes.
- L'atteinte respiratoire va se traduire par une crise d'asthme typique. Ce tableau clinique sera plus fréquent chez l'asthmatique. Un œdème diffus des bronches peut conduire à un asthme aigu grave. Cette atteinte respiratoire peut se compléter d'une rhinite voire d'une conjonctivite.
- L'atteinte circulatoire liée à la vasodilatation généralisée peut se traduire par des tableaux cliniques de différentes gravités allant du simple malaise au choc anaphylactique pouvant conduire au décès. Ce choc est à différencier des autres causes de syncopes pouvant survenir dans un contexte de piqûre: choc vagal, choc cardiogénique, mastocytose systémique, syndrome d'hyperventilation et attaque de panique, hypoglycémie.
- Les signes digestifs ne sont pas rares et se traduisent par des douleurs épigastriques, abdominales, des nausées, vomissements et des troubles du transit à type de diarrhée.
- Parmi les symptômes neurologiques on distingue les troubles visuels, les vertiges, les sensations d'ivresse qui peuvent être liés au choc anaphylactique, les incontinences urinaires ou fécales. Les paresthésies de la zone piquée (bras, jambe), linguales, orbitaires sont souvent annonciatrices de réactions plus graves. Des troubles de la mémoire ont également été rapportés et à l'extrême des comas.

Le choc anaphylactique est une urgence médicale dont les symptômes associent tachycardie avec pouls petit et filant, instabilité tensionnelle puis hypotension franche,

syncope puis troubles du rythme et arythmie ventriculaire. Il évolue en 3 phases (tableau 1), c'est un choc hypovolémique, où la vasodilatation créée par les médiateurs de l'hypersensibilité immédiate joue un rôle primordial<sup>(1)</sup>. D'autres phénomènes peuvent être associés: anaphylaxie cardiaque<sup>(2)</sup> avec arrêts cardiaques inauguraux, spasmes coronaires et nécrose myocardique, diminution de la contractilité cardiaque gauche, et aussi vénoconstriction hépato-splanchnique<sup>(3)</sup> majorant l'hypovolémie et l'hypotension systémique, ou encore vénoconstriction pulmonaire<sup>(4)</sup> avec augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et aggravation de l'hypoxie. Les conséquences portent sur les fonctions cardiaque et cérébrale; la perfusion corticale cérébrale est diminuée ce qui aggrave les conséquences de l'hypoxie sur le cerveau<sup>(1)</sup>.

**Tableau 1.** Les 3 phases hémodynamiques du choc anaphylactique.  
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Phase	Vasodilatation artérielle	Vasodilatation veineuse	Volémie	Retour veineux	Fréquence cardiaque	FEVG	Débit cardiaque
1	-	-	→	→	↑	→	↑
2	+	+	→	↓	↑	↑	↓
3	+	+	↓	↓	↑	→	↓↓

#### Classification des réactions générales :

Plusieurs classifications ont été proposées, notamment la classification de Molkhou et Pinon (1986) qui inclut tous les stades, de la réaction locale à la réaction retardée en passant par la réaction loco-régionale et générale. C'est cependant toujours la classification de Mueller<sup>(5)</sup> datant de 1959 qui sert de référence<sup>(6)</sup>; elle ne définit que les différents stades de la réaction généralisée :

##### Stade I :

- Urticaire généralisée, prurit
- Malaise
- Anxiété

**Stade II :** Un ou plusieurs symptômes du stade I associés à au moins 2 des symptômes suivants :

- Œdème angioneurotique (angioedème; considéré comme stade II même si isolé)
- Oppression thoracique
- Douleurs abdominales
- Nausées – vomissements
- Vertiges
- Diarrhée

**Stade III :** Un ou plusieurs symptômes du stade II associés à au moins 2 des symptômes suivants :

- Dyspnée, sifflements respiratoires, stridor (considérés comme stade III même si isolés)

- Dysphagie
- Dysphonie, raucité
- Dysarthrie, faiblesse, confusion
- Impression de mort prochaine

**Stade IV :** Un ou plusieurs symptômes du stade III associés à au moins 2 des symptômes suivants :

- Cyanose
- Hypotension
- Collapsus
- Perte de connaissance, syncope
- Incontinence (urinaire et/ou fécale)

Une autre classification peut aussi être utilisée basée sur la gravité des réactions systémiques. On parle de réaction légère devant des manifestations cutanéomuqueuses, modérée devant des manifestations respiratoires et sévère devant des signes cardio-respiratoires.

## RÉFÉRENCES

1. Brown SG. Anaphylaxis: clinical concepts and research priorities. *Emerg Med Australas* 2006;18:155-9.
2. Correa E., Mink S., Unruh H., Kepron W. Left ventricular contractility is depressed in IgE-mediated anaphylactic shock in dogs. *Am J Physiol* 1991;260:H744-51.
3. Shibamoto T., Cui S., Ruan Z., Liu W., Takano H., Murata Y. Hepatic venoconstriction is involved in anaphylactic hypotension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1436-41.
4. Myakara T., Shibamoto T., Wang HG., Koyama S. Role of circulating blood components in anaphylactic vasoconstriction in isolated canine lungs. *J Appl Physiol* 1997;83:1508-16.
5. Mueller HL. *Insect allergy*. *Pediatr Clin N Amer* 1959;6:917.
6. Mueller UR. *Insect Sting Allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment*. Gustav Fischer ed., Stuttgart – New York, 1990.

## C. LES RÉACTIONS ATYPIQUES *Martine Drouet*

### 1. Manifestations atypiques de l'anaphylaxie

Nous développons peu ce chapitre qui est du registre du diagnostic différentiel du choc anaphylactique. Nous citons essentiellement les formes cliniques sans manifestations cutanées et en particulier sans urticaire qui peuvent égarer le diagnostic et orienter parfois à tort vers le diagnostic de manifestations vagales. La difficulté dans ce cas tient au fait que les manifestations vagales après piqûres d'insecte sont plausibles (notamment en cas de piqûre douloureuse) et seul le bilan allergologique départagera ces 2 diagnostics. Ce point nous paraît très important car nous verrons dans le paragraphe suivant que ces formes d'anaphylaxie sans atteintes cutanées sont fréquentes dans certaines situations particulières.

Nous rappelons que le dosage des médiateurs de l'anaphylaxie – en particulier le dosage de la tryptase sérique – est utile dans ces formes difficiles à étiqueter sur le plan clinique. L'élévation de la tryptase sérique au décours immédiat de l'accident démontre la participation mastocytaire donc l'anaphylaxie.

## 2. Problème particulier de l'anaphylaxie associée à la mastocytose<sup>(1-7)</sup>

L'association allergie sévère aux hyménoptères et mastocytose est décrite depuis plusieurs années. Dès 1983, Muller<sup>(1)</sup> rapportait des cas d'accidents sévères et mentionnait déjà la faible positivité des bilans allergologiques chez ces patients.

La mastocytose avérée est un facteur de risque pour l'allergie aux hyménoptères au même titre que le taux de tryptase sérique basale (TSB) élevé chez un patient. Il est d'ailleurs hautement probable que parmi ces patients avec TSB élevée, il existe une bonne proportion de mastocytoses latentes et asymptomatiques. Le taux de TSB peut être considéré comme un marqueur de la charge mastocytaire chez un patient.

Il est actuellement évident que les accidents allergiques les plus sévères aux venins sont souvent corrélés aux taux de TSB les plus élevés<sup>(2-5)</sup>.

L'équipe d'Angers<sup>(6)</sup> a également montré que les accidents allergiques chez ces patients avec TSB intermédiaire augmentée étaient le plus souvent atypiques. En effet, si le choc est souvent sévère (hypotension souvent associée à une perte de connaissance), les manifestations cutanées sont souvent absentes. Tout au plus ces patients présentent-ils un flush du visage et/ou du décolleté mais le plus souvent ils ne présentent aucune manifestation urticarienne, ni pendant le choc, ni après le choc. Nous avons ainsi comparé les réactions cutanées après piqûre d'insecte chez des patients avec TSB normale et des patients avec TSB augmentée. Le tableau 1 ci-dessous confirme que les réactions urticariennes ne sont présentes que dans 26,1 % des réactions systémiques dans le groupe TSB élevée. Il confirme également le lien entre sévérité et TSB élevée avec dans le groupe TSB élevée 47,8 % de perte de connaissance versus 18,8 % dans le groupe TSB normale.

Tableau 1. Symptômes en fonction du taux de tryptase sérique basale (TSB)<sup>(6)</sup>

	TSB normale n = 117	TSB élevée n = 23
Urticaire	89 76,1 %	6 26,1 %
Flush	5 4,3 %	12 52,2 %
Perte de connaissance	22 18,8 %	11 47,8 %

Le diagnostic d'allergie au venin chez les patients avec mastocytose et/ou TSB élevée se heurte donc à deux difficultés cumulées : l'accident allergique est atypique du fait de l'absence de signes cutanés francs, et le bilan allergologique est le plus souvent faiblement positif. Ce type de profil peut amener l'allergologue non averti à récuser le diagnostic ainsi que l'indication de désensibilisation alors que ces patients sont manifestement ceux chez qui le risque d'accident sévère est majeur.

Cette situation est peut être l'indication de tests allergologiques complémentaires tels les tests cellulaires et en particulier le test d'activation des basophiles qui peut s'avérer positif alors que les IgE spécifiques sont négatives<sup>(7)</sup>.

## 3. Expressions cliniques atypiques de l'allergie aux venins d'hyménoptères<sup>(8-67)</sup>

Il y a longtemps que la littérature allergologique s'intéresse aux atypies des accidents allergiques. En 1977, Light rapportait déjà des cas de maladies sériques, d'atteintes neurologiques et rénales<sup>(8)</sup>. Ces 3 pathologies sont en effet celles qui sont le plus souvent décrites parmi les réactions atypiques.

### - Maladie sérique et vascularites<sup>(9-17)</sup>

Cette expression d'hypersensibilité semi-retardée est connue depuis longtemps<sup>(9)</sup> bien qu'assez peu décrite; la littérature est peu abondante sur ce sujet et il y a peu de cas récents<sup>(10)</sup>. Elle peut survenir pour les venins d'abeille et de guêpe. La maladie sérique survient entre 1 et 2 semaines après la ou les piqûres d'insecte. Les piqûres multiples sont peut-être un facteur de risque comme signalé par deux auteurs<sup>(11,14)</sup> mais les maladies sériques après une seule piqûre d'hyménoptère sont néanmoins possibles. Certains patients expriment à la fois l'allergie immédiate et l'allergie semi-retardée<sup>(11)</sup> et les bilans allergologiques montrent dans toutes les études la participation ou au minimum la présence d'une réaction IgE spécifique de l'insecte en cause ainsi qu'une augmentation des IgG voire des IgG1<sup>(13)</sup>. Certains auteurs ont opté pour l'indication de désensibilisation<sup>(11,14)</sup>, misant sur la participation IgE, et les quelques résultats rapportés peuvent sembler encourageants. Toutefois la règle actuelle tend plutôt à considérer que la maladie sérique, comme l'ensemble des réactions tardives, ne constitue pas une indication de désensibilisation<sup>(9)</sup>. La maladie sérique a également été rapportée après désensibilisation spécifique au venin d'hyménoptère<sup>(15)</sup>.

Un cas de vascularite avec purpura thrombopathique type Schönlein-Henoch<sup>(16)</sup> est également rapporté. Des vascularites cutanées sévères avec lésions nécrotiques ont été décrites après morsure de fourmi rouge *Solenopsis geminata*<sup>(17)</sup>.

### - Les atteintes neurologiques<sup>(18-39)</sup>

Décrites dès 1964<sup>(18)</sup> sous forme d'encéphalopathie et d'atteinte ophtalmologique, les atteintes neurologiques sont rapportées pour divers hyménoptères (abeille, guêpe, frelon et fourmi rouge). Les piqûres d'hyménoptères peuvent être uniques ou multiples<sup>(24-25)</sup>.

Les tableaux neurologiques décrits sont multiples et variés :

- l'un des plus fréquents semble être la mononévrite et la névrite optique<sup>(18, 23, 25, 28, 30, 32, 34, 35)</sup>,
- polyradiculonévrite<sup>(26, 27, 36)</sup>, syndrome de Fisher<sup>(19)</sup> associant ataxie, aréflexie, ophtalmoplégie considéré comme variante du syndrome de Guillain Barré,
- quadriparésie et incontinence urinaire<sup>(38)</sup>,
- épisodes épileptiques se présentant comme des accès de grand mal<sup>(29)</sup>,
- névralgie du trijumeau<sup>(39)</sup>,
- encéphalopathie<sup>(18, 20, 22, 31)</sup> parfois fatale<sup>(31)</sup>,
- syndrome de Reye avec atteinte multi-organe cible mais prioritairement encéphalopathie et hépatomégalie<sup>(24)</sup>,
- voire trouble de la conscience<sup>(21,33)</sup> et séquelles à type de troubles obsessionnels compulsifs<sup>(21)</sup>.

Ces atteintes neurologiques sont souvent tardives et parfois associées à des réactions allergiques immédiates<sup>(20, 29, 33, 36)</sup>. Elles sont parfois isolées sans aucun contexte anaphylactique.

La physiopathologie de ces atteintes neurologiques est incertaine. En cas d'association avec une symptomatologie anaphylactique, l'hypothèse que l'atteinte neurologique soit une complication de l'anoxie est la plus probable<sup>(20)</sup>. La neurotoxicité des venins est également possible. Ainsi la phospholipase A2 du venin d'abeille serait dotée d'une activité neurotoxique via des récepteurs C-Type présents au niveau du cerveau. La ponératoxine du venin d'abeille pourrait également être neurotoxique<sup>(37)</sup>.

Enfin, la possibilité d'une réaction auto-immune ciblée contre les structures neurologiques et induite par un allergène des venins est également évoquée<sup>(36, 38)</sup>.

#### - Les atteintes rénales<sup>(40-47)</sup>

Le syndrome néphrotique est la pathologie rénale la plus décrite en lien avec les piqûres d'hyménoptères. Le 1er cas a été rapporté en 1955 par Rytand<sup>(40)</sup>. Curieusement il est surtout décrit pour les venins d'abeille<sup>(40-43, 45, 47)</sup> plus que pour les venins de guêpe<sup>(44)</sup>. Le délai entre la piqûre d'insecte et la survenue du syndrome néphrotique peut aller de 5 jours<sup>(45)</sup> à 2 semaines<sup>(44)</sup>. Il survient souvent après piqûre unique, mais des piqûres multiples sont parfois signalées<sup>(41, 44)</sup>.

Dans une population de 180 enfants atteints de syndrome néphrotique, Cuoghi et coll. mentionnent que 3 d'entre eux ont présenté une rechute de leur pathologie rénale après piqûre d'abeille (43).

Le mécanisme est peut être toxique lors de piqûres multiples (46) mais cette hypothèse est peu recevable en cas de piqûre unique. Néanmoins la place de l'allergie IgE-dépendante est peu documentée dans la littérature sur ce sujet.

#### - Les atteintes cardiaques<sup>(48-60)</sup>

Plus rarement décrites, des réactions cardiaques sont également rapportées après piqûres d'hyménoptères.

Le syndrome de Kounis<sup>(50-59)</sup> est une authentique réaction allergique au niveau cardiaque avec libération de médiateurs mastocytaires agissant directement sur l'endothélium coronarien. Ce syndrome a été décrit lors de piqûres d'hyménoptère mais également lors d'allergie médicamenteuse ou alimentaire. Il peut survenir en contexte anaphylactique plus général, mais aussi isolément.

Sur le plan physiopathologique, il peut être difficile de le distinguer d'une complication de la réaction anaphylactique avec vasoconstriction aiguë des artères coronaires voire de l'effet des traitements anti anaphylactiques type adrénaline.

Nous rappelons ici que les atteintes cardiaques préexistantes sont également un facteur de mauvais pronostic pour les accidents allergiques<sup>(60)</sup>.

#### - Tableaux divers<sup>(61-65)</sup>

Les cas d'anémie hémolytique dans un tableau d'hémolyse, d'insuffisance rénale aiguë et souvent de rhabdomyolyse associée sont essentiellement décrits dans des cas d'envenimation massive<sup>(63, 65)</sup>. Ce tableau est également décrit en médecine vétérinaire chez le chien (64). Le rôle toxique est le plus probable et la phospholipase A est suspectée<sup>(61)</sup>. Néanmoins un cas d'anémie hémolytique après une unique piqûre de guêpe a été rapporté<sup>(62)</sup>.

#### - Urticaire au froid et venins<sup>(66-67)</sup>

Il faut enfin signaler plusieurs cas d'urticaire physique et plus particulièrement d'urticaire au froid ayant débuté après piqûre d'hyménoptère<sup>(66-67)</sup>. Le mécanisme est incertain.

## CONCLUSION

Les manifestations cliniques de l'allergie aux venins d'hyménoptères peuvent être atypiques qu'elles soient d'origine allergique, dues à une complication de l'anaphylaxie ou à un effet toxique des venins. La littérature sur ce sujet souffre du manque de documentation de l'allergie car ces atypies sont souvent rapportées par des spécialistes de l'organe concerné sans aucun avis ni bilan allergologique.

L'allergologue se doit donc de ne pas méconnaître ces formes cliniques dont l'exploration est hautement souhaitable pour que nous avancions dans la compréhension physiopathologique.

## RÉFÉRENCES

1. Müller UR, Horat W, Wütrich MD et al. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685-689.
2. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-20.
3. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-2.
4. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:284-8.
5. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2011;66:222-228.
6. Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Nicolie B, Drouet M. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:717-25.
7. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Esteban López MI, Vega Castro A, Díaz de Durana MD, Sánchez-Muñoz L, Matito A, de la Hoz Caballer B, Sanz ML, Orfao A, Escribano L. Evaluation of basophil activation in mastocytosis with hymenoptera venom anaphylaxis. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80:167-175.
8. Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE. Unusual reactions following insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:391-397.
9. Sheehan RK. Serum sickness and recurrent angioedema after bee sting. *JAMA* 1965;193:155-6.
10. Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:522-4.
11. Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:331-7.
12. Reisman RE. Unusual reaction to insect stings. *Curr Opin Clin Immunol* 2005;5:355-358.
13. Polly SM, Engler RJM, Bix D, Hershey J, Carpenter G. Serum sickness reaction to natural yellow jacket (YJ) stings associated with significant elevations in YJ-specific IgG1. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:240.
14. Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75: 522-4.
15. De Bandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF, Herman D. Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol* 1997;24:1195-7.
16. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Unusual reaction to hymenoptera sting: a case of Schönlein-Henoch purpura. *Allergy* 2007;62:333-4.
17. Knight D, Bangs MJ. Cutaneous allergic vasculitis due to *Solenopsis geminata* (Hymenoptera: Formicidae) envenomation in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38:808-13.

18. Goldstein NP, Rucker CW, Klass DW. Encephalopathy and papilledema after bee sting. *JAMA* 1964;188:1083-4.
19. Marks HG, Augustyn P, Allen RJ. Fisher's syndrome in children. *Pediatrics* 1977;60:726-9.
20. Peters GA, Karnes WE, Bastron JA. Near-fatal and fatal anaphylactic reactions to insect sting. *Ann Allergy* 1978;41:268-73.
21. Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F. Obsessional-type compulsive behavior caused by bilateral circumscribed pallidostratial necrosis. Encephalopathy caused by a wasp sting. *Rev Neurol* 1981;137:269-76.
22. Gale AN. Insect-sting encephalopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:20-1.
23. Breen LA, Burde RM, Mendelsohn GE. Beesting papillitis. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;3:97-100.
24. Weizman Z, Mussafi H, Ishay JS, Shvil Y, Goitein K, Livni N, Deckelbaum RJ. Multiple hornet stings with features of Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1985;89:1407-10.
25. Singh I, Chaudhary U. Bilateral optic neuritis following multiple wasp stings. *J Indian Med Assoc* 1986;84:251-2.
26. Pacini P, Bianchini G, Roncucci P. Polyradicular neuritis following Hymenoptera stings. A clinical case with successful outcome. *Minerva Anestesiol* 1986;52:289-92.
27. Van Antwerpen CL, Gospe SM Jr, Wade NA. Myeloradiculopathy associated with wasp sting. *Pediatr Neurol* 1988;4:379-80.
28. Song HS, Wray SH. Bee sting optic neuritis. A case report with visual evoked potentials. *J Clin Neuroophthalmol* 1991;11:45-9.
29. Candiotti KA, Lamas AM. Adverse neurologic reactions to the sting of the imported fire ant. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:417-20.
30. Berríos RR, Serrano LA. Bilateral optic neuritis after a bee sting. *Am J Ophthalmol* 1994;117:677-8.
31. Gállego J, Tuñón T, Soriano G, Delgado G, Lacruz F, Villanueva JA. Bilateral pallidostratial necrosis caused by a wasp sting: a clinical and pathological study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:474-6.
32. Keller M. Optic neuritis after wasp sting. *Klin Monbl Augenheilkd* 1995;206:367-8.
33. Gee MR, Kruyer WB. Case report of an aviator with a single episode of altered consciousness due to Hymenoptera hypersensitivity. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:1113-6.
34. Choi MY, Cho SH. Optic neuritis after bee sting. *Korean J Ophthalmol* 2000;14:49-52.
35. Maltzman JS, Lee AG, Miller NR. Optic neuropathy occurring after bee and wasp sting. *Ophthalmology* 2000;107:193-5.
36. Ridolo E, Albertini R, Borghi L, Meschi T, Montanari E, Dall'Aglio PP. Acute polyradiculoneuropathy occurring after hymenoptera stings: a clinical case study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:385-90.
37. Valencia Zavala MP, Sánchez Olivás JA, Sánchez Olivás MA, Montes Montes J, Duarte Díaz RJ, León Oviedo C. Allergy and neurotoxicity induced by bee sting. Case report and literature review. *Rev Alerg Mex* 2007;54:177-85.
38. Bánovcin P, Havlíčková Z, Jesenák M, Nosál S, Durdík P, Ciljaková M, Mikler J. Severe quadripareisis caused by wasp sting. *Turk J Pediatr* 2009;51:485-8.
39. Kahilogullari G, Ugur HC, Tatli M, Kanpolat Y. Trigeminal neuropathic pain following honeybee sting: a case report. *Turk Neurosurg* 2010;20:261-4.
40. Rytand DA. Onset of the nephrotic syndrome during a reaction to bee sting. *Stanford Med Bull* 1955;13:224-33.
41. Olivero JJ, Ayus JC, Eknayan G. Nephrotic syndrome developing after bee stings. *South Med J* 1981;74:82-3.
42. Sensirivatana R, Sukvichai P, Futrakul P. Nephrotic syndrome following a bee sting. *J Med Assoc Thai* 1984;67:525-8.
43. Cuoghi D, Venturi P, Cheli E. Bee sting and relapse of nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1988-1989;9:82-3.
44. Tauk B, Hachem H, Bastani B. Nephrotic syndrome with mesangial proliferative glomerulonephritis induced by multiple wasp stings. *Am J Nephrol* 1999;19:70-2.
45. Tasic V. Nephrotic syndrome in a child after a bee sting. *Pediatr Nephrol* 2000;15:245-7.
46. Jha V, Chugh KS. Nephropathy associated with animal, plant, and chemical toxins in the tropics. *Semin Nephrol* 2003;23:49-65.
47. Uramatsu T, Furuu A, Shimamine R, Muraya Y, Miyazaki M, Taguchi T, Kohno S. Nephrotic syndrome after bee stings. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2004;93:380-2.
48. Jones E, Joy M. Acute myocardial infarction after a wasp sting. *Br Heart J* 1988; 59:506-8.
49. Korantzopoulos P, Kountouris E, Voukelatou M, Charaktsis I, Dimitroula V, Siogas K. Acute myocardial infarction after a European hornet sting--a case report. *Angiology* 2006;57:383-6.
50. Ioannidis TI, Mazarakis A, Notaras SP, Karpeta MZ, Tsintoni AC, Kounis GN, Rallis DG, Kounis NG. Hymenoptera sting-induced Kounis syndrome: effects of aspirin and beta-blocker administration. *Int J Cardiol* 2007;121:105-8.
51. Kogias JS, Sideris SK, Anifadis SK. Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings. *Int J Cardiol* 2007;114:252-255.
52. Rezik S, Andrieu S, Aboukhoudir F, Barnay P, Quaino G, Pansieri M, Hirsch JL. ST Elevation Myocardial Infarction with No Structural Lesions after a Wasp Sting. *J Emerg Med* 2009 Mar 26. [Epub ahead of print] – pas de référence définitive disponible en 2012.
53. Sinkiewicz W, Sobański P, Bartuzi Z. Allergic myocardial infarction. *Cardiol J* 2008;15:220-225.
54. Taggar JS, Watson T, Musarrat K, Millane T. Kounis syndrome presenting as ST-segment elevation myocardial infarction following a hymenoptera (bee) sting. *Int J Cardiol* 2009;136:e29-30.
55. Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, Tsiaousis GZ, Foussas SG, Hahalis GN, Kounis NG, Pyrgakis VN. Acute anterior myocardial infarction after multiple bee stings. A case of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2009;134:e129-31.
56. Cvetković-Matić D, Asanin M, Matić D, Ivanović B, Simić D, Kalezić N, Stojanov V. Acute myocardial infarction following a hornet sting. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66:333-337.

57. Jairam A, Kumar RS, Ghosh AK, Hasija PK, Singh JI, Mahapatra D, Bairaria AK. Delayed Kounis syndrome and acute renal failure after wasp sting. *Int J Cardiol* 2010;7:138:e12-4.
58. Sinkiewicz W, Sobański P, Bartuzi Z. Allergic myocardial infarction. *Cardiol J* 2008;15:220-5.
59. Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, Tsiaousis GZ, Foussas SG, Hahalis GN, Kounis NG, Pyrgakis VN. Acute anterior myocardial infarction after multiple bee stings. A case of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 134:e129-31.
60. Müller UR. Hymenoptera venom anaphylaxis and cardiovascular disease. *Hautarzt* 2008; 59:206, 208-11.
61. Lankisch PG, Vogt W. Direct haemolytic activity of phospholipase A. *Biochim Biophys Acta* 1972;270:241-247.
62. Monzon C, Miles J. Hemolytic anemia following a wasp sting. *J Pediatr* 1980;96:1039-40.
63. Nittner-Marszalska M, Małolepszy J, Młynarczewski A, Niedziółka A. Toxic reaction induced by Hymenoptera stings. *Pol Arch Med Wewn* 1998;100:252-6.
64. Noble SJ, Armstrong PJ. Bee sting envenomation resulting in secondary immune-mediated hemolytic anemia in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:1026-7, 1021.
65. Bresolin NL, Carvalho LC, Goes EC, Fernandes R, Barotto AM. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002;17:625-7.
66. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:93-5.
67. Hogendijk S, Hauser C. Wasp sting-associated cold urticaria. *Allergy* 1997;52:1145-6.

#### D. RÉACTIONS APRÈS PIQÛRES MULTIPLES Jean-Pierre Jacquier

Les accidents par envenimation massive ont fait il y a plus de vingt ans la une des médias avec les « abeilles tueuses » en Amérique<sup>(1)</sup>. Des abeilles africaines « *Apis mellifera scutellata* » (origine de cette espèce: Sud Ouest Africain - Namibie) ont été introduites au Brésil en 1956 pour obtenir une variété d'abeille plus apte à supporter le climat local et meilleure productrice de miel. Mais un an plus tard, 26 reines se sont échappées du laboratoire avec leurs colonies. Leur accouplement avec des abeilles européennes a abouti à des abeilles hybrides africanisées. A raison de 300 à 500 kilomètres par an, elles ont colonisé une grande partie de l'Amérique du Sud, de l'Amérique centrale et du Sud des Etats-Unis pour arriver en Californie en 1994<sup>(2)</sup>. Des accidents avec ces abeilles africanisées ont commencé à être rapportés à l'époque dans la littérature<sup>(2-4)</sup>. Comme leurs homologues africaines, les abeilles africanisées, plus petites et plus sombres que les abeilles européennes, sont extrêmement agressives et pourront attaquer par milliers pour défendre leur nid; elles seront plus nombreuses à piquer que les européennes<sup>(1,2)</sup>. Le sac à venin des abeilles africanisées contiendrait moins de venin et moins de mellitine que celui des abeilles européennes, et c'est plus le nombre total de piqûres (envenimation) qui serait responsable des réactions sévères<sup>(5)</sup>.

*Apis mellifera* (européenne et africaine) est l'espèce d'abeille la plus fréquemment responsable d'accident par envenimation; d'autres espèces d'abeilles, notamment en Asie (*A. cerana* et *A. dorsata*), ont été impliquées dans des accidents par envenimation massive, mais moins souvent. Les frelons seraient plus dangereux que les guêpes, de par une plus grande quantité de venin injectée et une plus grande toxicité du venin. Quand aux polistes et aux bourdons, ils seraient peu impliqués dans des accidents d'envenimation massive, du fait du faible nombre d'insectes dans leurs colonies<sup>(6)</sup>.

Les attaques massives d'hyménoptères vont survenir suite à une intrusion menaçante dans leur territoire<sup>(2,6)</sup>. Le nombre de piqûres reflète l'importance de la colonie; elles seront d'une dizaine à une centaine pour les guêpes, de plusieurs milliers pour les abeilles. Les piqûres se localiseraient surtout au niveau du visage et du cou. Les enfants seraient plus fréquemment piqués<sup>(6)</sup>.

La dose létale 50 (DL50) a été étudiée chez l'animal pour comparer la toxicité des différents venins. La DL50 chez la souris serait semblable pour les abeilles européennes et africanisées<sup>(5)</sup>. En dehors de la voie intraveineuse, la voie intrapéritonéale a été étudiée; la voie sous-cutanée a aussi été utilisée chez la souris pour étudier la toxicité du venin d'abeille<sup>(7)</sup>. La DL50 chez la souris a été jugée équivalente (3 mg/kg) pour le venin d'abeille et pour la plupart des frelons<sup>(6)</sup>. Ces études chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme. La DL50 pour l'abeille a été estimée chez l'homme à 500-1200 piqûres<sup>(6)</sup>.

La composition du venin d'abeille varie peu selon les espèces. Le composant toxique principal est la mellitine (environ 50 % du venin en poids), qui a une activité hémolytique, potentialisant l'effet des phospholipases A2 ; elle a un effet hypotenseur et histaminolibérateur<sup>(6,8)</sup>. Le venin d'abeille contient aussi le MCD-peptide (une protéine qui va entraîner la dégranulation des mastocytes et libérer de l'histamine), de la hyaluronidase (sans effet toxique direct mais qui va faciliter la diffusion des autres composants du venin dans les tissus), un neurotoxique dénommé apamine et de l'histamine en faible quantité<sup>(2,6,9)</sup>.

La composition du venin des *Vespidae* est plus variable selon les espèces. Il contient en général, outre l'Antigène 5, de l'histamine et d'autres amines vasoactives comme l'acétylcholine et la sérotonine ; il contient aussi des kinines (absentes chez les abeilles), des phospholipases (phospholipase A1, différente de celle des *Apidae*) et des hyaluronidases; il contient par ailleurs du mastoparan (homologue du MCD-peptide) et chez certaines espèces des neurotoxines<sup>(6)</sup>.

Les insectes sociaux ont un venin plus agressif que les espèces solitaires. Le venin des guêpes serait plus toxique que celui des abeilles, du fait de la présence de kinines, présentant une activité hémolytique plus importante<sup>(10)</sup>.

Chez des individus non allergiques, un petit nombre de piqûres donnera des réactions localisées avec douleur, œdème, érythème et prurit. Dans les envenimations massives, les effets systémiques seront les mêmes, qu'il s'agisse d'abeille ou de guêpe, mais les guêpes seraient potentiellement plus dangereuses<sup>(10)</sup>. Outre les réactions locales contiguës et extensives, les premières manifestations systémiques pourront être des réactions anaphylactoïdes<sup>(11)</sup>, mais aussi de l'œdème, fatigue, vertiges, nausées, vomissements, fièvre, de la tachypnée et troubles de la conscience<sup>(2,6)</sup>. Les manifestations systémiques peuvent survenir en moins de 24 heures, mais être aussi plus retardées (2 à 6 jours). Il pourra s'agir d'hémolyse avec hémoglobinurie et hémoglobinémie, de rhabdomyolyse avec myoglobinurie (élévation des CPK et LDH), d'atteinte hépatique avec élévation des enzymes hépatiques, de thrombocytopénie, d'oligurie et insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë<sup>(6,8-12)</sup>, de coagulopathie et de CIVD<sup>(9,10,12,13)</sup>.

L'insuffisance rénale aiguë est secondaire à la précipitation de myoglobine et d'hémoglobine dans les tubules rénaux ou à l'hypotension<sup>(6,8-10,14)</sup> ; elle peut être secondaire à un effet toxique direct du venin (insuffisance rénale sans hémolyse et sans rhabdomyolyse)<sup>(6,8-10,14)</sup>. Il peut y avoir mais plus rarement une néphrite interstitielle aiguë<sup>(9,10)</sup>.

D'autres symptômes plus rares ont été rapportés: atteinte neurologique (hallucinations, ischémie cérébrale sévère, ischémie bilatérale du nerf optique et infarctus cérébral, encéphalomyélite aiguë disséminée ; encéphalopathie), manifestations cardiaques (infarctus, syndrome de Kounis)<sup>(6, 13, 15-18)</sup> ; manifestations digestives pancréatiques<sup>(19)</sup>, réactions retardées type maladie sérique survenant 7 à 14 jours après la piqûre, avec fièvre, arthralgies, urticaire et angioedème<sup>(2, 14, 20)</sup>, autres symptômes incluant crampes, hyperkaliémie, hyperglycémie et hypertension<sup>(6)</sup>.

Les complications sévères sont proportionnelles au nombre de piqûres. Les effets systémiques du venin d'abeille pourraient apparaître à partir de 50 piqûres d'abeille<sup>(8)</sup>. Ces accidents peuvent entraîner des décès<sup>(6, 13, 14)</sup>, et la mortalité est estimée entre 15 et 25 %<sup>(8, 10)</sup>. Mais les décès par envenimation massive seraient moins fréquents que ceux survenant par mécanisme IgE-dépendant après une piqûre isolée. Les décès par piqûres multiples de frelon ont été le plus souvent dus à *Vespa orientalis* et *Vespa affinis* (décès pour moins de 300 piqûres)<sup>(6)</sup>. Les manifestations rénales ou les décès peuvent apparaître après 20 à 200 piqûres de guêpes et après 150 à 1 000 piqûres d'abeille<sup>(6, 8)</sup>. Le délai de survenue des décès est variable, entre 16 heures et 12 jours après les piqûres d'abeille, entre 4 heures et 9 jours après les piqûres de guêpe ; les décès pourraient être la conséquence de l'insuffisance rénale ou d'un arrêt cardiaque par effet toxique du venin<sup>(6, 8)</sup>.

En cas d'attaque massive, il est conseillé de courir le plus vite possible pour sortir du territoire des hyménoptères. Lors de leur intervention, les personnels médicaux et paramédicaux doivent être vigilants pour éviter d'être eux aussi piqués. Les dards doivent être enlevés le plus rapidement possible, et ce quelle que soit la méthode d'ablation, celle-ci ne semblant pas affecter la quantité de venin reçu<sup>(6, 8, 9)</sup>. En cas de piqûres multiples, il y a moins d'intérêt à faire la différence entre abeille et guêpe, car c'est la clinique qui guidera le traitement symptomatique<sup>(6)</sup>. Les antihistaminiques et les corticoïdes pourront être utilisés, ainsi que l'adrénaline en cas de nécessité. Les traitements seront symptomatiques (dialyse, ...). En cas de piqûres multiples, les patients doivent être hospitalisés pour surveillance clinique<sup>(6, 11)</sup>. La détérioration rénale peut être évitée si le traitement est donné précocément. La récupération de la fonction rénale peut être complète<sup>(8, 9)</sup>. La reconnaissance précoce de ce syndrome est donc cruciale. Avec un traitement médical, un certain nombre de victimes ont survécu<sup>(3, 6, 12)</sup>. Un sérum anti-venin a été mis au point pour les cas d'envenimation massive par piqûres d'abeilles<sup>(7, 21)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. McKenna WR. The Africanized honey bee. *Allergy Proc* 1992;13:7-10.
2. Ariue B. Multiple Africanized Bee Stings in a child. *Pediatrics* 1994;1:115-117.
3. Diaz Sanchez CL, Lifshitz-Guinberg A, Ignaccio Ibarra G, Halabe-Cherem J, Quinones-Galvan A. Survival After Massive (>2000) Africanized Honeybee stings. *Arch Int Med* 1998;158:925-927.
4. França FO, Benvenuti LA, Fan HW, Dos Santos DR, Hainb SH, Picchi-Martins FR, Cardoso JL, Kamiguti AS, Theakston RD, Warrel DA. Severe and fatal mass attacks by 'killer' bees (Africanized honey bees- *Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med* 1994;87:269-282.
5. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:79-86.
6. Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass Envenomations by Honey Bees and Wasps. *West J Med* 1999;170:223-227.
7. Prado M, Solano-Trejos G, Lomonte B. Acute physiopathological effects of honeybee (*Apis mellifera*) envenoming by subcutaneous route in a mouse model. *Toxicon* 2010;56:1007-1017.
8. Daher EF, Silva Junior GB, Bezerra GP, Pontes LB, Martins AMC, Guimaraes JA. Acute renal failure after massive honeybee stings. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2003;45:45-50.
9. Atmaram VP, Mathew A, Kurian G, Unni VN. Acute renal failure following multiple wasp stings. *Indian J Nephrol* 2005;15:30-32.
10. Bhatta N, Singh R, Sharma S, Sinna A, Raja S. Acute renal failure following multiple wasp stings. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1809-1810.
11. Nittner-Marszalska M, Malolepszy J, Mlnarczewski A, Niedziolka A. Toxic reaction induced by Hymenoptera stings. *Pol Arch Med Wewn* 1998;100:252-256.
12. Pramanik S, Banerjee S. Wasp stings with multisystem dysfunction. *Indian Pediatr* 2007;44:788-790.
13. Korman SH, Jabbour S, Harari MD. Multiple hornet (*Vespa orientalis*) stings with fatal outcome in a child. *J Paediatr Child Health* 1990;26:283-285.
14. Singh LR, Singh YT, Singh S, Singh NSK, Sharma LR. Acute renal failure in a child following multiple wasp stings. *Indian J Nephrol* 2005;15: 95-97.
15. Temizoz O. Stroke due to bee Sting. *The Neurologist* 2009;15:42-43.
16. Schiffman JS, Tang RA, Ulysses E, Dorotheo N, Singh SS Bahra ni H. Bilateral ischaemic optic neuropathie and stroke after multiple bee stings. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1596-1598.
17. Boz C, Veloglu S, Ozmenoglu M. Acute disseminated encephalomyelitis after bee sting. *Neurol Sci* 2003;23:313-315.
18. Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, Tsiaousis GZ, Foussas SG, Hahalis GN, Kounis NG, Pyrgakis VN. Acute anterior myocardial infarctus after multiple bee stings. A case of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2009;134:e129-131.
19. Daisley H. Acute haemorrhagic pancreatitis following multiple stings by Africanized bees in Trinidad. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:71-72.
20. Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:522-524.
21. Jones RG, Corteling RL, Bhogal G, Landon J. A novel Fab-based antivenom for the treatment of mass bee attacks. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:361-366.

## » ARGUMENTS DU DIAGNOSTIC

Joëlle Birnbaum, Evelyne Bloch-morot, Jérôme Laurent, Yvonne Delaval, Jean-Marc Rame, Claude Lambert, Laurence Guilloux, Charles Dzvigja

### A. INTERROGATOIRE

1. Quel est l'insecte responsable ?
2. S'agit-il d'une réaction allergique ?
3. Quel est le risque en cas de nouvelle piqûre ?

### B. TESTS CUTANES

1. Venins d'Hyménoptères
  - Quand les réaliser ?
  - Comment les pratiquer ?
  - Les risques
2. Autres insectes

### C. IGE SPECIFIQUES, INHIBITION DE RAST : MÉTHODES, SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ

1. IgE spécifiques (IgEs)
2. Test d'inhibition des IgEs

### D. COMPARAISON IGE SPECIFIQUES ET TESTS CUTANES

### E. TESTS D'ACTIVATION DES BASOPHILES (TAB)

1. Intérêt
2. Principe de la cytométrie de flux
3. Principe du TAB
4. Avantages
5. Inconvénients et limites
6. Applications

### F. IMMUNOGLOBULINES G ET IGG4 SPECIFIQUES

### G. TRYPTASEMIE

### H. TEST DE PROVOCATION

### A. INTERROGATOIRE Joëlle Birnbaum

L'histoire clinique est de la plus haute importance et représente un élément fondamental du diagnostic. Cependant l'interrogatoire est souvent difficile de par l'imprécision des réponses du patient et surtout l'absence de compte rendu médical au moment de la réaction. Le fait le plus certain, dans la majorité des cas, est la relation que le patient fait entre une piqûre d'insecte et les manifestations cliniques qu'il a présentées. Le rôle de l'allergologue est alors d'essayer de trouver une réponse aux questions suivantes :

- Quel insecte est responsable ?
- S'agit-il d'une réaction allergique ou non ?
- Existe-t-il des facteurs de risque pour une future piqûre ?

#### 1. Quel est l'insecte responsable ?

Les apiculteurs, agriculteurs et les membres de leur famille sont en général capables d'identifier l'insecte qui a piqué mais pour les autres patients des questions précises sont nécessaires :

- Le dard a-t-il été retrouvé ? Généralement, c'est l'abeille qui laisse son dard et beaucoup plus rarement, il peut s'agir du dard d'un bourdon ou d'une guêpe.
- A quelle saison a eu lieu la piqûre ? Les piqûres d'abeille peuvent survenir du début du printemps à la fin de l'automne mais sont plus fréquentes au début de l'été. Les piqûres de guêpe sont plus fréquentes à la fin de l'été et en automne.
- Dans quelles circonstances la piqûre a-t-elle eu lieu ? Lors d'un pique-nique, d'un repas à l'extérieur de la maison, près de fruits tombés d'un arbre, la guêpe est plus souvent responsable. Si la piqûre survient en coupant des fleurs, lors d'une marche pieds nus dans l'herbe, près de ruches, il faudra penser plus à une abeille.
- L'insecte a-t-il été identifié ? Cette identification est souvent très difficile. Il ne faut pas se contenter de l'affirmation du patient sur la nature de l'insecte. Il y a souvent une confusion entre abeille et guêpe. Il faut donc toujours lui faire décrire l'insecte s'il l'a vu (couleur, taille, comportement,...) et se servir de planches d'identification avec des photos. La description du nid peut aussi aider dans la distinction entre une guêpe *Vespula* (nid souterrain ou cloisonné) et une *Polistes* (alvéoles à ciel ouvert et nid de petite taille). Parfois le patient peut amener à la consultation l'insecte qui l'a piqué, rendant alors le diagnostic aisé. S'il s'agit d'un hyménoptère inhabituel ou d'un autre insecte, un diagnostic entomologique précis s'impose.

#### 2. S'agit-il d'une réaction allergique ou non ?

La douleur d'une piqûre de guêpe ou d'abeille peut s'accompagner non seulement d'une réaction allergique mais aussi d'une réaction non allergique, probablement une réaction de type neurovégétative telle qu'un syndrome d'hyperventilation ou un malaise vagal. La description des symptômes et leur sévérité est donc un élément essentiel du diagnostic.

Le type de symptômes apparus lors de piqûres antérieures peut faciliter le diagnostic, encore que bien souvent des réactions anaphylactiques sévères puissent survenir sans notion d'antécédents de réactions allergiques. Les manifestations cliniques d'anaphylaxie ont été décrites précédemment. Mais un même tableau clinique peut s'observer en cas de piqûres multiples, et le mécanisme sera plus probablement celui d'une envenimation que d'une allergie IgE-médiée.

Le nombre de piqûres est important à déterminer, de même que le délai d'apparition des symptômes. Dans la réaction allergique les symptômes apparaissent très rapidement, le plus souvent dans les minutes qui suivent la piqûre.

Connaitre le lieu anatomique de la piqûre permet de différencier par exemple, une réaction loco-régionale d'un œdème de Quincke, si la piqûre a eu lieu au visage. Une piqûre endobuccale peut occasionner un œdème laryngé par simple réaction locale d'envenimation.

### 3. Quel est le risque pour ce patient en cas de nouvelle piqûre ?

Les différents facteurs de risque ont été décrits en détail dans le chapitre sur l'épidémiologie. Dans un premier temps, il faudra évaluer le risque pour ce patient d'être à nouveau piqué. On s'attachera donc à connaître sa profession ce qui permettra de savoir s'il est professionnellement à risque. Son lieu de résidence (ville, campagne), ses habitudes de vie (« hobbies »), ses loisirs (piscine, sports nautiques, randonnées, ballades en moto...) sont aussi à préciser.

Le risque pour le patient de faire une réaction sévère est évalué surtout sur la gravité clinique de la réaction initiale, et la présence de pathologies associées. La recherche de comorbidités, dont l'existence d'une pathologie cardio-vasculaire, d'une mastocytose, doit être systématique. La recherche d'autres pathologies, comme une maladie auto-immune, interviendra dans l'indication ou non d'une désensibilisation spécifique.

Il ne faut pas oublier les traitements par bêtabloquants ou IEC; le cas échéant ils devront être remplacés, du moins si la pathologie cardio-vasculaire le permet.

La recherche d'un terrain atopique ou d'autres allergies intervient pour une meilleure connaissance du patient mais pas dans la prise en charge de l'allergie aux hyménoptères.

## RÉFÉRENCE

Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-854.e1-23.





## B. TESTS CUTANES : MÉTHODES, SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ, RISQUES

*Evelyne Bloch-Morot, Jérôme Laurent*

### 1. Venins d'Hyménoptères

Dans le décours d'une histoire clinique évocatrice d'allergie après piqûre d'hyménoptères, les tests cutanés constituent l'élément essentiel du diagnostic<sup>(1,2)</sup>. A noter qu'ils ne sont pas recommandés en l'absence de clinique évocatrice, d'une part parce que la découverte fortuite d'une sensibilisation ne signifie pas que le patient soit plus à risque d'allergie, d'autre part parce qu'il existerait selon certains auteurs un (faible) risque de sensibilisation active consécutive aux tests<sup>(3)</sup>.

Ces tests ont pour but non seulement de préciser l'hyménoptère responsable des manifestations cliniques, mais aussi d'argumenter le type IgE-dépendant ou non de la réaction et d'évaluer la possibilité de réactions croisées à prendre en compte dans la décision thérapeutique. Ils sont essentiellement indiqués lorsqu'une immunothérapie spécifique est envisagée car, à partir du seuil de réactivité initial, il est possible d'évaluer la diminution de la sensibilité du malade au cours du traitement, et d'établir les modalités de poursuite de l'immunothérapie: espacement, dose injectée, décision d'arrêt.

#### - Quand les réaliser ?

Il est classique d'attendre au moins un mois après la réaction anaphylactique car le seuil cutané peut être modifié temporairement par celle-ci. Un traitement par bêtabloquant ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion pourrait potentialiser une réaction anaphylactique, et devra être pris en compte pour la surveillance de ces tests. Si possible, ces traitements seront remplacés, d'autant plus si l'immunothérapie spécifique est envisagée.

#### - Comment les pratiquer ?

Il faut vérifier au préalable la réactivité cutanée à l'aide de tests témoins négatif (solvant) et positif (phosphate de codéine ou chlorhydrate d'histamine).

Les prick-tests, qui sont parfois utilisés, n'ont pas reçu de validation internationale même à fortes concentrations, concentrations auxquelles ils peuvent par ailleurs être mal tolérés.

Les intradermoréactions (IDR) constituent la base du diagnostic. Elles doivent être pratiquées en milieu spécialisé, dans des conditions de sécurité optimale, par un opérateur entraîné ayant à sa disposition tout le matériel nécessaire à la prise en charge d'une éventuelle (bien qu'exceptionnelle) réaction secondaire sévère, en particulier de l'adrénaline injectable.

La concentration initiale est déterminée en fonction du type d'accident clinique et du malade (traitements, antécédents). Usuellement une IDR à la concentration de 0,001 µg/ml est choisie. La prudence veut que, devant une réaction initiale particulièrement sévère la concentration initiale soit inférieure (0,0001 µg/ml par exemple, voire moins). La limite supérieure de spécificité est de 1 µg/ml, au-dessus de cette concentration les IDR peuvent être faussement positives.

La quantité injectée est de 0,05 ml (0,03-0,05), sans aucun passage sous-cutané. La lecture se fait après 20 minutes chez un malade gardé sous surveillance médicale continue dès l'IDR pratiquée. Les venins d'abeille (*Apis mellifera*) et de guêpe (*Vespula*) seront systématiquement testés (et d'autant plus que l'insecte n'aura pas identifié clairement), ainsi que la guêpe Polistes dans les régions où on la trouve.

La réaction sera considérée comme positive si la somme des diamètres orthogonaux de la papule mesurée à 20 minutes égale ou dépasse 10 mm, avec une somme des diamètres orthogonaux de l'érythème supérieure ou égale à 22 mm<sup>(4)</sup>, ou plus simplement si l'injection induit, après 15-20 min, une papule d'au moins 5 mm entourée d'un halo érythémateux<sup>(5)</sup>. Dans ce cas, une concentration 10 fois inférieure sera utilisée pour connaître le seuil de réactivité cutanée, par la même voie d'administration, selon la même technique et avec la même surveillance attentive.

Si le test est négatif, une concentration 10 x supérieure sera testée, jusqu'à l'obtention d'un test positif ou jusqu'à la concentration maximale de 1 µg/ml, qui en cas de négativité témoigne de l'absence de réaction cutanée au venin testé. Il est impératif de tester jusqu'à cette concentration de 1 µg/ml, avant de conclure à des tests cutanés négatifs.

Il se peut que des IDR soient positives à des concentrations significatives pour plusieurs insectes (*Vespula* et *Polistes* par exemple), ou que leur positivité ne soit pas corrélée à l'histoire clinique; ceci peut s'expliquer par l'existence de protéines communes à des venins d'espèces différentes. Il faudra alors recourir aux tests biologiques, qui permettront le plus souvent de différencier allergie croisée et allergie à plusieurs insectes, et de choisir le ou les venins à utiliser en cas de décision d'immunothérapie spécifique.

En cours d'immunothérapie, il est utile, en particulier après 1, 3 et 5 ans de traitement régulier, de contrôler les IDR spécifiques du venin utilisé de façon à apprécier la diminution de sensibilisation, qui ne doit pas être estimée uniquement sur des dosages biologiques.

#### - Risques

Selon Mueller<sup>(6)</sup>, des réactions allergiques systémiques sur IDR avec les venins d'hyménoptères peuvent survenir, mais elles sont très rares ; lui-même n'en a jamais observé sur plus de 1 000 IDR, jusqu'à une concentration de 0,1 µg/ml. Dans la seule grande étude sur le sujet, datant de 1989<sup>(4)</sup>, des réactions systémiques sont survenues après tests cutanés aux venins chez 64 sur 3236 sujets testés (2 %) ; après exclusion des réactions vaso-vagales et des sujets qui ne présentaient pas de sensibilisation IgE-médiée, il restait 45 sujets (1,4 %) ayant présenté une réaction systémique considérée comme une réaction d'hypersensibilité aux tests cutanés, dont 8 (0,25 % du total) réactions sévères (choc et/ou perte de connaissance). Cependant, la concentration à laquelle ces réactions sont survenues n'est pas précisée ; on sait seulement que les tests positifs ont été observés à une concentration moyenne de 0,45 à 0,58 µg/ml, fort proche de la concentration actuellement considérée comme la limite supérieure de spécificité des tests (1 µg/ml). Les auteurs relativisent encore ce résultat en le comparant à la proportion de sujets présentant des réactions secondaires modérées à sévères après une simple prise de sang (0,5 %). Aucun décès n'est à déplorer suite à des tests aux venins d'hyménoptères, contrairement aux quelques cas décrits avec d'autres allergènes<sup>(6)</sup>. Pour limiter au maximum la survenue de telles réactions, les tests aux venins d'hyménoptères doivent être réalisés par un opérateur entraîné, ayant à sa disposition de quoi faire face à une éventuelle réaction sévère de type anaphylactique. Une attention toute particulière est recommandée en cas de traitement concomitant par bêtabloquants, IEC, voire sartans, ou en cas de mastocytose. Enfin il est important de respecter le délai habituel d'au moins 20 minutes entre chaque dilution pour éviter le cumul des doses injectées par voie intradermique.

## 2. Autres insectes

A ce jour, seul un extrait de moustique (*Aedes communis*) reste disponible dans les gammes commerciales. Son utilité est controversée. En effet il s'agit d'un extrait glycérolé pour prick tests, non standardisé, fabriqué à partir de corps entiers, et non de sécrétions salivaires. Son interprétation est donc sujette à caution, donnant au tableau clinique toute son importance pour la prise en charge des patients.

Certaines équipes ont pu isoler en recherche les allergènes moléculaires de moustique et les synthétiser sous forme recombinante; ils ont montré sur un petit nombre de patients la bonne spécificité des prick-tests avec ces extraits, les sujets témoins ayant tous des tests négatifs (7).

On peut déplorer qu'aucun autre extrait ne soit disponible, notamment pour les taons, qui posent parfois de difficiles problèmes de réactions locales ou plus générales évoquant l'allergie.

## RÉFÉRENCES

1. Hamilton RG. *Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:323-9.
2. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy* 2005;60:1339-49.
3. Schueller DE, Sutton PL. *Venom skin testing and alteration of RAST-levels. Ann Allergy* 1981;47:84-86.
4. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive CA, Baird-Warren IA, Olive ES, Bukantz SC. *The Hymenoptera venom study. II: Skin test results and safety of venom skin testing. J Allergy Clin Immunol* 1989;84:967-74.
5. Mueller UR. *Insect Sting Allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Gustav Fischer ed., Stuttgart – New York, 1990 (p 80).*
6. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. *Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
7. Peng Z, Beckett AN, Engler RJ, Hoffman DR, Ott NL, Simons FER. *Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosquito bites. J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1189-1194.

## C. IGE SPECIFIQUES, INHIBITION DE RAST : MÉTHODES, SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ

Yvonne Delaval, Jean-Marc Rame

Seul le dosage des IgE spécifiques (IgEs) a un intérêt dans le diagnostic et le suivi d'une désensibilisation aux venins d'hyménoptère. Il est inutile de demander un dosage d'IgE totales, qui n'est que le reflet du terrain atopique et ne présage pas du risque de réaction sévère<sup>(1,2)</sup>.

### 1. IgE spécifiques (IgEs)

En présence d'une manifestation clinique évocatrice, le dosage des IgEs, comme les tests cutanés (TC), permet de confirmer le mécanisme IgE-dépendant de la réaction et l'identification de l'insecte en cause. Il constitue une aide précieuse à l'interprétation des doubles positivités lorsque l'insecte n'a pas été identifié, surtout depuis l'utilisation des recombinants. Comme pour les TC, la présence d'IgEs indique une sensibilisation et ne signifie pas une allergie au venin d'hyménoptère testé. Seuls les tests unitaires sont actuellement disponibles. Il en existe de 2 types : les tests unitaires vis-à-vis des extraits de venins naturels et les tests unitaires vis-à-vis de protéines allergisantes spécifiques: ce sont les allergènes moléculaires recombinants, dépourvus de résidus carbohydrates, dont le nombre augmente régulièrement.

#### - Méthodes

La faible concentration des IgE sériques par rapport aux autres immunoglobulines a conduit au développement de techniques extrêmement sensibles essentiellement immuno-enzymatiques.

A partir de 1974, en France, le dosage des IgEs était basé sur le principe du RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test), dosage radio-immunologique avec des résultats exprimés en classe de positivité de 1 à 4, commercialisé par Pharmacia.

Depuis 2001, l'immunoCAP, technique immuno-enzymatique commercialisée par Phadia (devenu Thermo Fisher Scientific depuis 2011), a remplacé le RAST, avec amélioration du couplage de l'allergène sur le support, conduisant à modifier les seuils de positivité. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en kUA/l, de 0,10 à 100. Un taux <0,10 est considéré comme négatif. Un taux positif ne permet pas de juger de la sévérité d'une réaction clinique.

#### - Règles de bonne pratique

En 2003, la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM: JO du 28 11 2003) tentait d'encadrer les prescriptions et de limiter certains excès, définissant ce qu'il était possible de faire en France : on ne peut cumuler plus de 5 tests unitaires vis-à-vis des « insectes ».

En 2005, la Haute Autorité de Santé (HAS) précisait les « indications du dosage des IgE vis-à-vis de tout produit allergisant dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques ».

On ne peut cumuler plus de 5 tests unitaires vis-à-vis des « insectes », ce qui semble tout à fait suffisant en pratique courante.

#### - Indications des dosages dans l'allergie aux venins d'hyménoptères

##### - IgEs d'extraits complets :

Comme pour les TC, il n'y a pas d'indication du dosage des IgEs en dehors d'une réaction systémique après piqûre d'hyménoptère. En effet, ce dosage peut être positif dans d'autres circonstances cliniques ne justifiant pas de prise en charge spécifique comme lors des réactions locales ou loco-régionales et chez les patients fréquemment piqués comme les apiculteurs.

Actuellement en France, ce dosage peut être réalisé vis à vis des venins de guêpes *Vespula*, de *Polistes* américaines, de *Polistes* européennes (*P. dominulus*), d'abeille (*Apis mellifera*), de frelon européen (*Vespa crabro*), et de bourdon (*Bombus terrestris*). Pour ces deux derniers, nous ne disposons pas en France d'extrait ni pour les TC ni pour l'ITS; l'extrait de frelon disponible correspond à une espèce américaine dont la composition du venin est plus éloignée de celui de la guêpe *Vespula* que ne l'est le venin de *Vespa crabro*. La réactivité croisée entre guêpe *Vespula* et frelon *Vespa Crabro* est importante mais toutefois incomplète : 1/3 des patients allergiques au frelon risquent un échec de l'ITS au venin de guêpe *Vespula*, ce qui justifie un dosage des IgEs au venin de frelon *Vespa crabro*. Par contre la réactivité croisée entre les venins d'abeille et de bourdon est nettement plus forte : 85 % des patients allergiques au bourdon ont des IgEs au venin d'abeille, et inversement 73 % des sujets allergiques au venin d'abeille ont des IgEs au venin de bourdon<sup>(3)</sup>. Ceci explique que l'ITS au venin d'abeille est efficace pour les patients allergiques au bourdon non exposés professionnellement, dont la sensibilisation est dépendante d'une sensibilisation primaire à l'abeille. Par contre, chez les patients exposés professionnellement aux piqûres de bourdon, dont la sensibilisation primaire a été induite par une piqûre de bourdon, l'ITS avec le venin d'abeille peut être insuffisamment efficace. Chez ces patients, le dosage des IgEs vis à vis de *Bombus terrestris* est le seul outil disponible pour le diagnostic<sup>(4)</sup>.

Le dosage des IgEs post mortem peut aider au diagnostic rétrospectif de la cause du décès<sup>(5,6)</sup>.

Le dosage des IgE totales ne présente aucun intérêt dans le diagnostic de l'allergie aux hyménoptères.

Les tests unitaires ne mettent en évidence qu'une sensibilisation.

Des dosages isolés d'IgE spécifiques ne peuvent en aucun cas prétendre constituer un bilan allergologique.

Les tests cutanés par IDR restent la référence, mais la recherche d'IgE spécifiques sériques doit y être associée tant pour le diagnostic (au moins un mois après la piqûre) que pour le suivi des patients traités par immunothérapie spécifique.

Le bilan biologique est orienté par un **interrogatoire minutieux réalisé par un praticien ayant une bonne connaissance des mécanismes en cause dans ce type de manifestation**. En France métropolitaine, on dosera selon les cas les IgEs contre les guêpes (*Vespula* et *Polistes*), l'abeille (*Apis mellifera*) ou au besoin le frelon (*Vespa crabro*). Les indications d'autres dosages sont exceptionnelles.

### - Allergènes moléculaires recombinants et déterminants carbohydrates (CCD) :

Chez les patients ayant présenté des réactions systémiques après piqûre d'hyménoptères, il est fréquent de retrouver une double positivité, aux venins d'abeille et de guêpe. Plusieurs publications retrouvent une prévalence de polysensibilisation de 20 à 50 % ce qui pose le problème du choix du venin pour l'ITS, en particulier chez les patients n'ayant pas identifié l'insecte responsable de la réaction (Tableau 1).

**Tableau 1.** Evaluation des doubles positivités dans une étude chez 200 sujets allergiques au venin selon Müller<sup>(7)</sup>.

Cette étude compare en outre deux techniques : CAP (Phadia) et ADVIA Centaur (Siemens).  
ST EPC = skin test endpoint concentration ; DP = double positivity ; SSMA = species-specific major allergens (Api m1 et Ves v5). Pourcentages entre parenthèses.

Double positivity with	In 100 pts allergic to BV	In 100 pts allergic to VV	Double pros total
<b>ST EPC</b>			
≤ 10 <sup>-3</sup> g/l	55	47	102 (51)
≤ 10 <sup>-4</sup> g/l	38	24	62 (31)
<b>CAP</b>			
≥ 0,35 kU/l	61	57	118 (59)
≥ 0,7 kU/l	51	42	93 (46)
DP only in CAP	19	36	55
<b>ADVIA</b>			
≥ 0,35 kU/l	43	20	63 (32)
≥ 0,7 kU/l	32	10	42 (21)
DP only in ADVIA	2	0	2
<b>SSMA ADVIA ≥ 0,35 kU/l</b>	17	17	34 (17)

La mise à disposition depuis 2010 de dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes majeurs moléculaires recombinants (non glycosylés) spécifiques de l'insecte et des marqueurs de réactivité croisée due aux CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants), devrait permettre idéalement d'améliorer l'identification précise de l'insecte responsable et de faciliter l'analyse des doubles positivités.

En France en 2012, nous disposons de 4 composants recombinants :

- rApi m 1, la phospholipase A2, marqueur spécifique de sensibilisation au venin d'abeille,
- rVes v 5, l'antigène 5 marqueur spécifique de sensibilisation au venin de Vespidae, particulièrement la guêpe *Vespula* et le frelon,
- rVes v 1, la phospholipase A1, spécifique de sensibilisation au venin de Vespidae particulièrement la guêpe *Vespula* et le frelon,
- rPol d 5, l'antigène 5 marqueur spécifique des Vespidae en particulier la guêpe *Polistes*.

Une double positivité des IgEs (ou des tests cutanés) pour les extraits complets de venins peut être due :

- soit à une double allergie vraie, conduisant à une double désensibilisation; les recombinants des deux espèces sont positifs;
- soit à des réactions croisées dues à des homologies de structure entre des allergènes comme les hyaluronidases des venins de guêpe et d'abeille<sup>(8)</sup>, et l'antigène 5 des venins de guêpe *Vespula* et *Polistes* ; une seule désensibilisation serait indiquée dans ces cas;

- soit à des réactions croisées liées à une sensibilisation aux CCD, sans pertinence clinique. Dans l'allergie aux venins, la sensibilisation aux CCD est fréquente, en particulier en cas de sensibilisation aux végétaux (pollens et latex)<sup>(9)</sup>, et en cas de polysensibilisation aux venins ou salive d'insectes. En pratique la sensibilisation aux CCD peut être mise en évidence par les dosages d'IgEs de différents « glycoreporters » : broméline, MUXF3, ascorbate oxydase, et peroxydase du raifort.

Dans un bon nombre de cas, ces tests biologiques ne sont cependant pas à la hauteur de ce que le clinicien peut en attendre, en particulier pour différencier une allergie croisée *Vespula- Polistes* d'une double sensibilisation; il semble que l'homologie de structure des antigènes 5 rVes v 5 et rPol d 5 soit trop importante.

A noter que ces différentes situations peuvent être isolées mais également associées. Il est donc important de rechercher à l'interrogatoire tous les éléments permettant d'identifier l'hyménoptère responsable. En cas de double positivité, l'augmentation des IgEs à l'un des venins suite à une nouvelle piqûre apporte un argument quant à la responsabilité de celui-ci<sup>(10)</sup>, à condition de disposer d'un bilan antérieur.

### - Indications des dosages dans les réactions aux insectes non hyménoptères

En France, seuls les taons sont considérés comme pouvant être responsables de réactions généralisées sévères<sup>(11)</sup>, mais celles-ci restent rares. La fourmi rousse d'Europe, le moustique et la puce ne donnent que des réactions locales, rarement de nature allergique. Comme pour les TC, nous ne disposons que d'extraits de corps entiers, limitant d'une part l'indication de l'ITS, comme dans quelques rares cas d'allergie au moustique<sup>(12)</sup>, et d'autre part l'intérêt des dosages d'IgEs tant que les extraits ne seront pas de meilleure qualité.

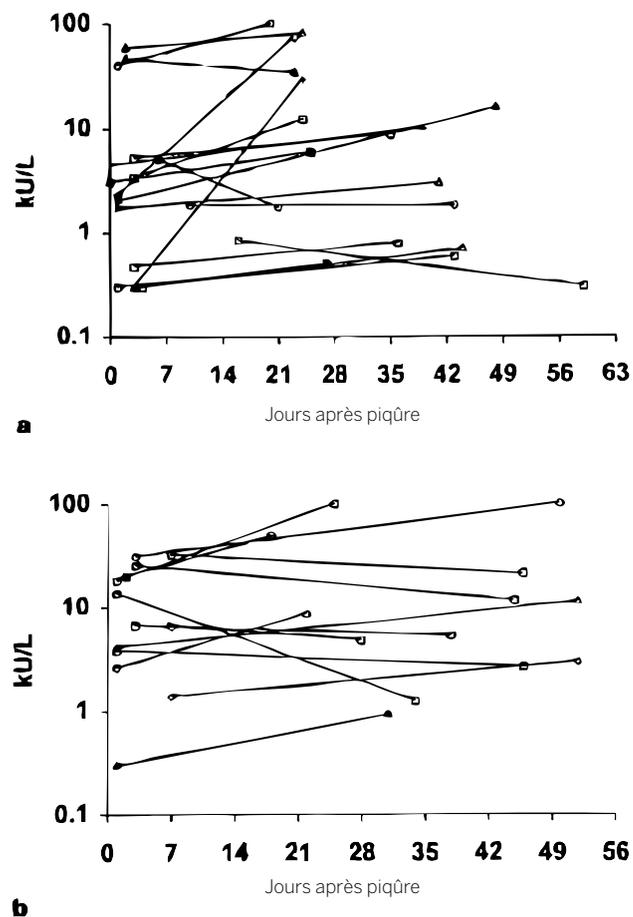
La suspicion de réaction croisée entre venins d'abeille ou guêpe et salive d'insectes Diptères a été évoquée<sup>(13)</sup> sans identification de l'allergène à une époque où l'on ne recherchait pas les réactivités croisées de type CCD.

### - Interprétation des résultats

Les dosages d'IgEs sont exprimés de façon quantitative en kUA/l, de 0,10 à 100 et plus, un taux inférieur à 0,10 étant considéré comme négatif. A noter que les taux ne sont pas proportionnels à la sévérité de la réaction.

Le dosage doit tenir compte de la cinétique de sécrétion des IgEs après piqûre. Leur taux, parfois négatif ou faible les premiers jours après la piqûre, peut augmenter dès la deuxième semaine puis au cours des semaines suivantes (Fig. 1)<sup>(14)</sup>, pour diminuer lentement en quelques années, mais avec des variations individuelles importantes, et aussi bien sous immunothérapie<sup>(15)</sup> que sans immunothérapie spécifique<sup>(16)</sup>. Le dosage des IgEs doit donc idéalement être réalisé dans un délai de 4 à 6 semaines après une piqûre. En cas de négativité avec une histoire clinique convaincante, il doit être répété 3 à 6 mois plus tard<sup>(14)</sup>.

**Tableau 1.** Evolution des IgEs au cours des premiers jours après piquûre (Days after sting) d'abeille (a) ou de guêpe (b) chez 31 patients. D'après Rieger-Ziegler et al<sup>(14)</sup>.



Les dosages d'IgEs ne sont indiqués qu'en cas de suspicion de réaction systémique IgE-médiée après piquûre d'hyménoptère. Le délai optimal pour réaliser un dosage d'IgEs est d'au moins 4 à 6 semaines après l'incident suspect d'anaphylaxie aux venins. En cas d'histoire clinique évocatrice d'anaphylaxie après piquûre d'hyménoptère associée à un bilan allergologique négatif (tests cutanés et IgE spécifiques), il convient de le répéter.

Comme pour les tests cutanés, il y a des « faux positifs » et des « faux négatifs ». Dans la population générale, les IgEs aux venins sont positives chez 15 à 25 % des sujets<sup>(17)</sup>, alors que seulement 3,3 % ont une histoire clinique de réaction systémique<sup>(18)</sup>. Inversement, les IgEs sont négatives chez 24 % des patients ayant une histoire clinique convaincante<sup>(19)</sup>. C'est tout particulièrement le cas chez les sujets fréquemment piqués comme les apiculteurs et leur famille<sup>(20)</sup>. Pour rappel, le taux d'IgEs ne prédit pas la gravité d'une éventuelle réaction sur piquûre ultérieure<sup>(21)</sup>.

### - Reproductibilité, sensibilité et spécificité

Avec les premières méthodes de dosage, la reproductibilité des IgEs avait été considérée comme satisfaisante, contrairement à celle des tests cutanés, dépendante de la qualité des extraits, et de l'opérateur pour la réalisation et la lecture des tests.

Le dosage des IgEs est un peu moins sensible que les tests cutanés en IDR à la concentration maximale de 1 µg/ml, spécialement après la première année suivant la piquûre<sup>(22)</sup>.

Récemment, Graif *et al* ont étudié la variabilité des tests cutanés et des IgEs, mesurées par la méthode immunoenzymatique ELISA (AlaSTAT, Diagnostic Products Corp), en réalisant deux bilans dans les mêmes conditions à 2 à 6 semaines d'intervalle, chez des patients non repiqués dans ce laps de temps<sup>(23)</sup>. La reproductibilité n'était que de 59 % pour les deux dosages de venins (tous venins confondus) et 66 % pour les deux séries de tests cutanés, avec une concordance de 51 % entre tests cutanés et IgEs.

L'introduction du CAP-system (Phadia) a été associée à une augmentation de sensibilité, mais aussi une augmentation des doubles positivités<sup>(7)</sup>, tout comme on a observé une augmentation des taux d'IgEs aux pollens chez les allergiques aux venins<sup>(9)</sup>, liée à la détection de CCD.

La spécificité des dosages d'IgEs aux venins est difficile à déterminer, tout comme celle des tests cutanés, car les patients peuvent se sensibiliser à la suite d'une piquûre d'hyménoptère et ne jamais présenter de réaction systémique lors d'une piquûre ultérieure.

La mise à disposition depuis 2010 de dosages d'IgEs vis-à-vis d'allergènes recombinants de venins, non glycosylés, devrait permettre une meilleure interprétation des résultats, éliminant en tout cas les réactions croisées dues aux CCD. Les sensibilités et spécificités de ces derniers tests ne sont pas encore connues de façon précise. Il ne semble en tout cas pas intéressant de doser les IgEs de l'antigène 5 pour identifier le type de guêpe responsable, en raison de l'importance de la réactivité croisée entre les antigènes 5 de la guêpe *Vespa* et de la *Poliste*.

## 2. Test d'inhibition des IgEs

Le test d'inhibition de l'IgE-réactivité sérique (également appelé test d'inhibition de RAST) est une technique très sensible, largement utilisée en recherche pour identifier les caractéristiques des allergènes des venins<sup>(24)</sup>, mais qui n'est pas disponible en routine.

Son indication essentielle est la distinction entre réactions croisées et co-sensibilisations en cas de double positivité. Ce test peut permettre d'identifier l'insecte responsable, sous réserve d'une interprétation parfois difficile car il n'y a pas de consensus sur la valeur seuil du taux d'inhibition.

- **Principe** : les extraits allergéniques contiennent des allergènes qui leur sont spécifiques et des allergènes qui sont communs avec ceux d'autres extraits. La pré-incubation du sérum à tester avec un extrait allergénique croisant fait disparaître ou diminuer les IgE contre les allergènes croissants, mais n'a pas d'effet sur les IgE dirigées contre des allergènes spécifiques.

- **En pratique** : le sérum d'un patient, contenant des IgE spécifiques dirigées contre deux extraits allergéniques A et B issus de sources pouvant croiser entre elles, est préincubé avec l'extrait B. Si l'on répète le dosage d'IgE contre l'extrait A après cette préincubation, on peut observer :

- une valeur d'IgEs anti-A inchangée : sensibilisation vraie contre A ;
- la disparition des IgEs anti-A : il s'agit alors uniquement d'une réaction croisée due à une sensibilisation vis-à-vis de B ;
- une diminution dans une proportion variable de la valeur d'IgEs anti-A : il s'agit d'une co-sensibilisation A+B avec une part de réaction croisée due à des allergènes croissants.

Ce test ne permet pas de différencier l'inhibition spécifique d'un allergène du venin de l'inhibition due aux CCD présents dans ce même venin. Il aura donc d'autant plus de valeur que les IgE anti-CCD sont négatives, en particulier pour les guêpes *Vespula* et *Polistes*, pour lesquelles une double positivité aussi bien en tests cutanés qu'en dosage des IgE spécifiques est relativement fréquemment retrouvée dans les régions méditerranéennes (24).

#### D. COMPARAISON DES TESTS CUTANES ET DES IGE SPECIFIQUES

*Evelyne Bloch-Morot, Jérôme Laurent, Yvonne Delaval, Jean-Marc Rame*

L'étude des données de la littérature est difficile car les paramètres utilisés sont variables. La littérature fait cependant toujours état d'une supériorité des tests cutanés sur les dosages des IgEs. Les sources d'allergènes utilisées pour réaliser les tests cutanés et pour doser les IgEs sont différentes, de même que leurs procédés d'extraction. Les extraits ne sont en outre pas identiques d'un pays à l'autre.

Ces réserves étant faites, il a été noté que la corrélation entre IgEs et tests cutanés était meilleure pour le venin d'abeille que pour le venin de guêpe, sans doute du fait de la meilleure qualité de ce venin, due à la méthode d'extraction et à sa préparation<sup>(25)</sup>. Dans une étude comparant les dosages d'IgEs dirigés contre différents composants allergéniques du venin d'abeille – venin d'abeille non fractionné, phospholipase A2 native, phospholipase A2 recombinante – c'est le venin d'abeille non fractionné qui donne la meilleure sensibilité, car ce composant contient à la fois les allergènes mineurs et l'allergène majeur ; par contre la spécificité est meilleure avec la phospholipase A2 recombinante, qui ne contient aucun des contaminants présents dans l'extrait de phospholipase native<sup>(26)</sup>.

Dans certains cas les tests cutanés peuvent être négatifs malgré une histoire clinique très évocatrice et les résultats des dosages d'IgE positifs ; cette situation ne permet en aucun cas de parler de meilleure sensibilité du test biologique. De même la situation inverse (tests cutanés positifs, dosage d'IgEs négatifs) peut se voir chez les patients porteurs de mastocytose. Ces situations illustrent bien la complémentarité des tests cutanés et des dosages d'IgEs, sans que l'on puisse parler de meilleure sensibilité ou meilleure spécificité de l'un par rapport à l'autre.

#### RÉFÉRENCES

- Birbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1994;15: 49-52.
- Van Der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, Van Der Zwaan JK. Insect sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect venom hypersensitivity do not predict the occurrence. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:151-159.
- Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812-21.
- Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
- Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE. Clinical application of measurements of serum level of bee venom-specific IgE and IgG. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:247-53.
- Wood CL, Hoffman DR, Hudson P. Post mortem diagnosis of sting death. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:139[A186].
- Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543-548.
- King TP, Lu G, Gonzalez H, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross reactivity with their hornet and wasp homologues and possible implication for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588-600.
- Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EAM. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 2005;35:441-447.
- Reisman RE, Wypych JI. Insect sting allergy: application for measurements of serum venom specific IgE. *Immunol Allergy Pract* 1990;12:13-23.
- Quercia O, Emiliani F, Foshi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40:61-63.
- Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergen-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.
- Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. Le syndrome guêpe/moustique. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:175-184.
- Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kanne B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy. Time course of IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:166-168.
- Kemeny DM, Lessof MH, Platel S, Youtlen LJ, Williams A, Lambourn E. IgG and IgE antibodies after immunotherapy with bee and wasp venom. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:247-249.
- Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Søborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three year follow-up study. *Clin Allergy* 1986;16:433-440.
- Golden DBK, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6.
- Golden DBK, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Addison BI, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4.
- Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543-548.

20. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, Robinet-Levy M, Michel FB. *Clinical and immunological survey in beekeepers in relation to their sensitization. J Allergy Clin Immunol* 1984;73:332-340.
21. Hoffman DR. *Fatal reactions to hymenoptera stings. Allergy Asthma Proc* 2003;24:123-127.
22. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy* 2005;60:1339-1349.
23. Graif Y, Confino-Cohen R, Golberg A. *Reproducibility of skin testing and serum venom specific IgE in hymenoptera venom allergy. Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:24-29.
24. Severino MG, Campi P, Hacchia D, Manfredi M, Turillazi S, Spadolini I et al. *European polistes venom allergy. Allergy* 2006;61:860-863.
25. Müller U, Helbing A, Berthold D. *Immunotherapy by honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-535.
26. Müller U, Fricker M, Wymann D, Blaser K, Cramenri R. *Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2. Clin Exp Allergy* 1997;27:915-920.

## E. TESTS D'ACTIVATION DES BASOPHILES (TAB) *Claude Lambert*

### 1. Intérêt des tests de provocation *ex vivo*

La méthode de référence en allergie est le test de provocation (orale ou parentérale) dont les risques et les inconvénients pour les venins d'hyménoptères sont détaillés ailleurs dans cet ouvrage. Il est possible de reproduire cette provocation *ex vivo*, directement sur les cellules effectrices, sans aucun risque pour le patient. En fait les mastocytes, principaux effecteurs, sont difficilement accessibles, mais les basophiles leur sont très proches et sont disponibles dans le sang, bien que très fragiles et relativement rares.

Les basophiles sont recouverts en permanence d'IgE de toutes spécificités, de façon proportionnelle au taux d'IgE sériques. Si un sujet est sensibilisé à un allergène, comme par exemple à un venin, une (faible) proportion de ces IgE spécifiques du venin est présente sur une grande proportion de basophiles. En cours d'exposition, naturelle ou provoquée, l'allergène est capturé par les IgE de surface. Dans certaines conditions (concentrations, taille de l'allergène,...), la liaison entraîne une activation puis une dégranulation des basophiles via les récepteurs qui portent les IgE. Comme les mastocytes *in vivo* chez les patients allergiques, les basophiles sont rapidement activés *ex vivo* (dans les 5-10 min). L'activation du basophile entraîne une forte augmentation d'expression de protéines de surface, comme le CD203c, le CD69 ou encore le HLA-DR. L'exposition à l'allergène provoque aussi leur dégranulation rapide et massive avec exocytose des granules cytoplasmiques et relargage de leur contenu, notamment l'histamine. Les granules fusionnent avec la membrane, et les protéines de la membrane interne du granule (inaccessibles de l'extérieur) comme le gp53 (CD63) deviennent alors visibles à la surface (extérieure) de la cellule. Le niveau global de dégranulation des basophiles peut donc être évalué par la mesure des facteurs délivrés dans le milieu ou la mesure des modifications de surface (Figure 1).

Il existe 3 techniques d'analyse de la dégranulation des basophiles<sup>(1-4)</sup> : le test (historique) de dégranulation des basophiles (TDB), où la disparition des granules était estimée laborieusement au microscope, de façon très approximative sur un petit nombre de

cellules, et qui exigeait un opérateur très expérimenté; le test d'histamino-libération (THL), qui mesure la quantité d'histamine libérée dans le milieu; enfin le nouveau test d'activation des basophiles (TAB) par cytométrie de flux. Nous décrivons essentiellement cette dernière technique, qui est la plus innovante et devrait supplanter le THL.

### 2. Principes de la cytométrie en flux (Figure 2)

La cytométrie en flux est une technique récente d'analyse cellulaire quantitative et à haute performance<sup>(1)</sup>. Les cellules sont caractérisées par immunomarquage de leurs constituants surtout membranaires. Des techniques permettent également d'analyser des constituants cytoplasmiques ou nucléaires mais ne sont pas utilisées dans le test qui nous intéresse. Les anticorps sont couplés à des fluorochromes de différentes couleurs qui peuvent être détectés en même temps. Les appareils récents permettent de détecter de 4 à 10 fluorescences simultanément pour chaque cellule, voire plus pour les appareils de recherche. Brièvement, les cellules en suspension sont marquées par les anticorps qui peuvent les reconnaître, couplés à des fluorochromes. Elles sont ensuite injectées dans un flux liquide, une par une, devant un ou des faisceaux laser. Le passage de la cellule devant le faisceau lumineux dévie et décompose la lumière (diffraction) selon sa taille et sa granularité et peut produire de la fluorescence si la cellule porte le(s) marqueur(s) choisi(s). La diffraction de la lumière est mesurée pour chaque cellule par des détecteurs électroniques ultrasensibles. Les cellules passent à grande vitesse (1 000 à 100 000 cellules par seconde). Un grand nombre (plus d'un million) de cellules peut être analysé, ce qui permet d'étudier de façon fiable des populations cellulaires présentes en très petite proportion dans la population cellulaire totale. Les basophiles représentent souvent moins de 1 % des leucocytes circulants. Ils peuvent être identifiés par leurs marqueurs de surface, dont certains ne s'expriment que sur les basophiles activés. Les deux marqueurs les plus utilisés sont le CD203c, dont l'expression faible au repos est rapidement augmentée après activation, et le CD63, normalement interne aux granules, mais fortement exprimé en surface après dégranulation. La cytométrie en flux est donc tout à fait appropriée pour l'analyse de l'activation des basophiles (TAB), et est utilisée dans divers domaines en allergologie, que ce soit en recherche ou plus récemment en diagnostic<sup>(2-5)</sup>.

### 3. Principes du TAB

- *Collecte du sang* : il faut du sang périphérique non coagulé, pour pouvoir analyser les cellules: typiquement un tube vert (héparine) ou un tube violet (EDTA) selon le test. Comme pour les tests cutanés, il faut éviter de pratiquer le TAB peu de temps après une forte réaction ou trop tardivement (idéalement de 6 mois à 2-3 ans), et éviter les traitements antihistaminiques (et aussi les corticoïdes à fortes doses) avant le prélèvement. Les basophiles sanguins sont mis en contact avec l'allergène (2 à 4 concentrations différentes selon l'allergène) pendant 10 à 30 minutes à 37°, en présence de calcium et de magnésium. Comme pour les IDR, les allergènes solubles sont plus faciles à utiliser et certaines préparations thérapeutiques sont bien standardisées (médicaments injectables). Le TAB est moins fiable pour les petites molécules telles que les haptènes. L'expression membranaire des protéines est mesurée par immuno-marquage avec des anticorps monoclonaux couplés à des fluorochromes.

- *Repérage des basophiles* : noyés parmi les leucocytes, les basophiles doivent d'abord être identifiés. Les marqueurs les plus utilisés sont les IgE de surface (méthode historique), le CCR3 (récepteur de chimiokines), le CD123 (récepteur d'IL-3), ou encore le CRTH2 (récepteur de la prostaglandine D2). Le CCR3 est relativement spécifique. Le CRTH2 est aussi exprimé sur les lymphocytes Th2, qui doivent être exclus avec un marquage de lymphocytes T (CD3), et sur les éosinophiles, qui sont exclus sur leurs critères physiques. Le CD123 est également exprimé sur les cellules dendritiques, qui peuvent être aussi

nombreuses que les basophiles et sont exclues en utilisant une molécule de présentation d'antigène du CMH II (le HLA-DR). L'IgE de surface initialement proposée varie selon le taux d'IgE sériques et son marquage peut induire une activation des basophiles. Elle tend à être abandonnée. Quoi qu'il en soit, les 4 systèmes reconnaissent les mêmes basophiles avec des sensibilités et spécificités équivalentes.

- **Activation des basophiles** : elle est mesurée par l'expression de CD63 ou l'augmentation du CD203c après contact avec l'allergène (Figures 3-4), avec des résultats très comparables<sup>(6-8)</sup>. Le taux de basophiles qui expriment le CD63 au repos est très bas (généralement moins de 5 %). Après activation, le niveau d'expression est très fort et sur une proportion de basophiles qui peut être élevée (jusqu'à 60-80 %). L'intensité de l'expression du CD203c après activation doit être comparée à son niveau sur les basophiles au repos. Dans les deux cas, le choix du seuil entre négatif et positif peut varier selon les études et influencer les résultats.

- **Élimination des globules rouges** : les globules rouges sont éliminés par centrifugation différentielle avant la stimulation, ou par choc osmotique pratiqué en fin de test; chaque méthode a ses avantages et inconvénients. La plus utilisée en routine est le choc osmotique, plus rapide et plus pratique. Les cellules sont ensuite lavées et analysées immédiatement.

#### 4. Avantages du TAB

Du fait de sa précision, sa sensibilité et sa mise en œuvre plus aisée, le TAB vient maintenant fortement concurrencer les tests de libération d'histamine (THL). Son intérêt en allergologie a été largement démontré (plus de 120 publications au cours des dix dernières années). En effet dans le TAB, les basophiles sont clairement identifiés, le niveau d'activation de chaque basophile est mesuré et le nombre de basophiles testés est maîtrisé (entre 300 et 2 000 basophiles par test), malgré les grandes disparités entre donneurs.

Dans les derniers protocoles, très simplifiés et aussi plus robustes, le test dure moins de deux heures: activation (limitée à 15-20 min), marquage pendant l'activation, puis lyse des globules rouges et lavage (moins de 30 min en tout), enfin l'analyse proprement dite qui se fait dans l'heure qui suit. Le résultat apparaît directement à l'écran pendant l'analyse. Il n'est pas nécessaire de regrouper les tests d'une série de patients comme pour le THL, dont le dosage est pratiqué dans un second temps, en série, par méthode radioactive ou par ELISA.

Les réponses sont linéaires jusqu'à une certaine concentration d'allergène, qui est variable selon les patients. Plusieurs doses d'allergènes doivent donc être testées, ce qui impose de faire plusieurs dilutions, comme pour le THL. Il faut rappeler que les venins contiennent des constituants toxiques qui peuvent détruire des basophiles à forte dose. Plusieurs allergènes (ex : venins d'abeille et de guêpe *Vespula/Polistes*) peuvent être testés pour clarifier les doubles sensibilisations. Si un patient ne réagit pas à un allergène, on doit vérifier que les basophiles testés avaient bien gardé leur capacité de réagir, car ce sont des cellules fragiles. Leur réactivité doit être validée en utilisant un contrôle positif, soit un peptide qui utilise une autre voie d'activation (fMLP), soit un anticorps anti-IgE, ou mieux encore un anticorps anti-récepteur d'IgE, qui utilisent les voies d'activation physiologiques de l'allergie. L'anticorps anti-IgE-récepteur n'est pas influencé par le taux d'IgE sériques, mais il n'est pas disponible pour tous les kits.

#### 5. Inconvénients et limites

Les TAB ne sont pas encore parfaitement standardisés entre laboratoires<sup>(9-12)</sup>. Ils ont été testés pour de nombreux allergènes mais souvent dans des conditions différentes (source et qualité de l'allergène, doses, incubation,...), et avec des seuils de décision variables. Des kits commerciaux prêts à l'emploi sont proposés avec des réactifs homogènes et

des protocoles précis. Ils s'avèrent très robustes, mais la préparation, la composition et la concentration des allergènes utilisés ne sont pas standardisées entre lots et entre fournisseurs. On peut cependant considérer que les différents tests sont actuellement équivalents, notamment pour les allergènes des venins qui sont de grosses molécules bien adaptées pour la reconnaissance directe par des IgE. Le test n'est pas perturbé par la libération possible d'histamine par d'autres sources, comme les plaquettes par exemple puisqu'on sélectionne les basophiles. Il existe un groupe de travail européen sous l'égide de l'EAACI qui travaille au développement de la technique et à la validation entre laboratoires.

Il faut retenir que les basophiles sont fragiles: ils peuvent mal supporter les délais après prélèvement. Il est recommandé de transmettre les échantillons rapidement (dans les 2 heures) et d'éviter les chocs thermiques ou mécaniques. Ces difficultés de conservation rendent très difficile la mise en place de tests de validation entre laboratoires. Les basophiles activés sont encore plus fragiles, certains peuvent éclater après une trop forte dégranulation et ne plus être détectables, ce qui réduit un peu la sensibilité du test. La technique de cytométrie en flux est encore assez délicate, malgré les progrès des nouveaux appareils, et les analyses doivent être validées par des spécialistes dûment formés à cette technique.

De plus, quelle que soit la technique, un petit nombre de patients authentiquement allergiques ne répond pas à la stimulation *ex vivo* (« non répondeurs »), même par le stimulant polyvalent anti-IgE. Les causes ne sont pas connues, et les « non répondeurs » ne sont pas toujours mentionnés dans les résultats d'études. Nous avons montré que le TAB était très fortement corrélé au THL, les deux tests ayant un certain pourcentage de non répondeurs<sup>(2)</sup>. Didier Ebo rapporte 12 non répondeurs sur 80 tests<sup>(9)</sup>. Les sensibilités varient de 85 à 95 % selon les études en excluant les non répondeurs<sup>(1,3-5)</sup>. Les spécificités vont de 89 à 100 % selon le seuil proposé et donc la sensibilité. Il existe aussi quelques disparités dans la définition des allergies vraies, spécialement pour les venins, pour lesquels nous n'avons pas de tests de provocation fiables en France, en Belgique ou en Allemagne<sup>(2,4,5,9)</sup>, au contraire de certains pays comme l'Autriche et la Suisse<sup>(3)</sup>. De plus, les TAB sont parfois effectués longtemps après les réactions cliniques.

Enfin, l'aspect financier ayant lui aussi son importance, le TAB, tout comme le THL n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. Ils sont cependant dans la liste nationale des tests « hors nomenclature » (BHN) et rentrent dans le cadre des financements MIGAC des hôpitaux. Les cotations proposées sont très disparates : THL « BHN 150 (soit 40,5 €) par allergène testé » ; TAB « BHN 200 (soit 54 €) pour les contrôles + BHN 100 (soit 27 €) par allergène par dilution », ce qui ferait 81 € par allergène pour 3 dilutions. Ces disparités sont évidemment aberrantes et en cours de discussion dans le cadre des négociations pour obtenir une prise en charge du TAB.

#### 6. Applications

Pour les allergies aux venins, le test d'activation des basophiles *ex vivo* est un outil diagnostique quantitatif, objectif, qui vient compléter les tests cutanés. Il est dénué de tout risque pour le patient. Il peut être très utile dans les cas de doute diagnostique, soit que l'insecte piqueur n'a pas été identifié, soit que les tests cutanés ne sont pas possibles ou pas interprétables. Il permet également d'apporter des arguments sur les doubles sensibilisations, en déterminant les niveaux de sensibilité pour chaque allergène, et sur les éventuelles réactions croisées, notamment avec les composants glycosylés. Enfin, les allergènes recombinants peuvent être utilisés sans problèmes éthiques; ils sont déjà testés depuis 2002, mais leur utilisation commerciale est limitée par leur coût<sup>(10)</sup>.

Comme le TAB est facilement quantifiable, il peut constituer un outil pour le suivi des niveaux de réactivité cellulaire, notamment en cours d'immunothérapie, bien que sa valeur pronostique ne soit pas encore validée<sup>(11-15)</sup>. Ebo a montré une baisse du niveau de

réponse à doses sub-optimales<sup>(9)</sup>. Kucera a montré que cette baisse de réactivité liée à l'immunothérapie est surtout significative quand le test est fait sur sang total et non sur cellules lavées, donc en présence du sérum et de tous ses anticorps, ce qui suggère que le traitement induit des facteurs inhibiteurs, comme des IgG4 par exemple<sup>(16)</sup>.

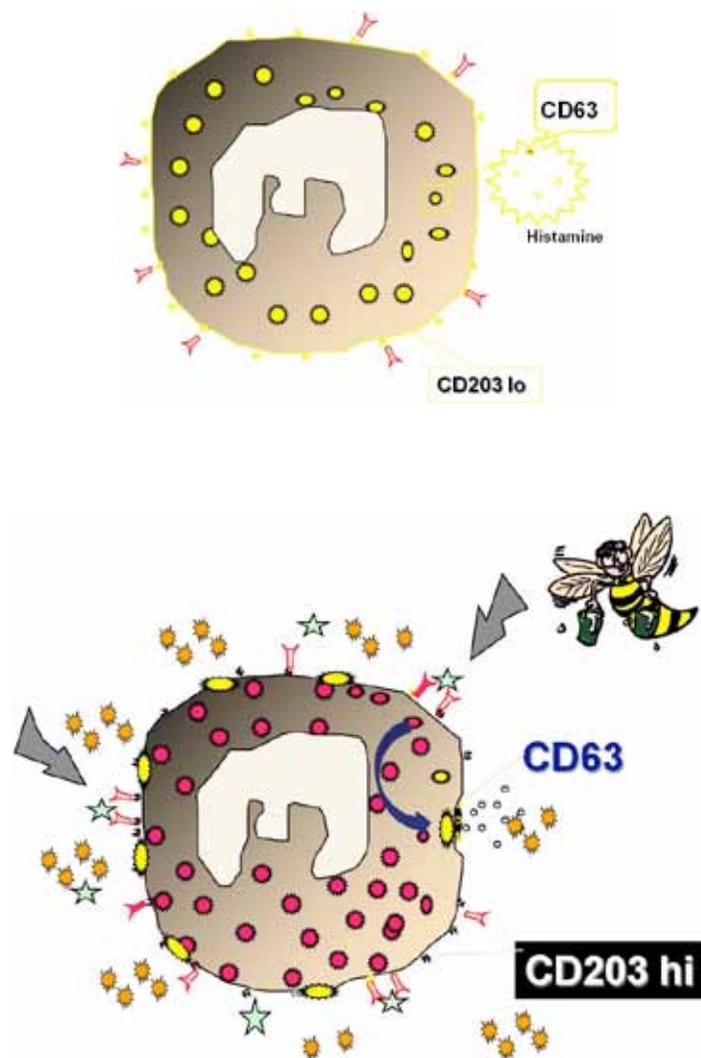
Pour certains auteurs, la sensibilité du TAB est supérieure à celle des IgE spécifiques<sup>(3)</sup>. Le TAB peut être positif chez certains patients allergiques aux hyménoptères dont les tests cutanés et les IgEs sont négatifs<sup>(15)</sup>.

En conclusion, le test d'activation des basophiles est un outil précis et reproductible, intéressant pour aider au diagnostic et au suivi de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères, mais il n'est pas disponible partout et mérite d'être mieux standardisé.

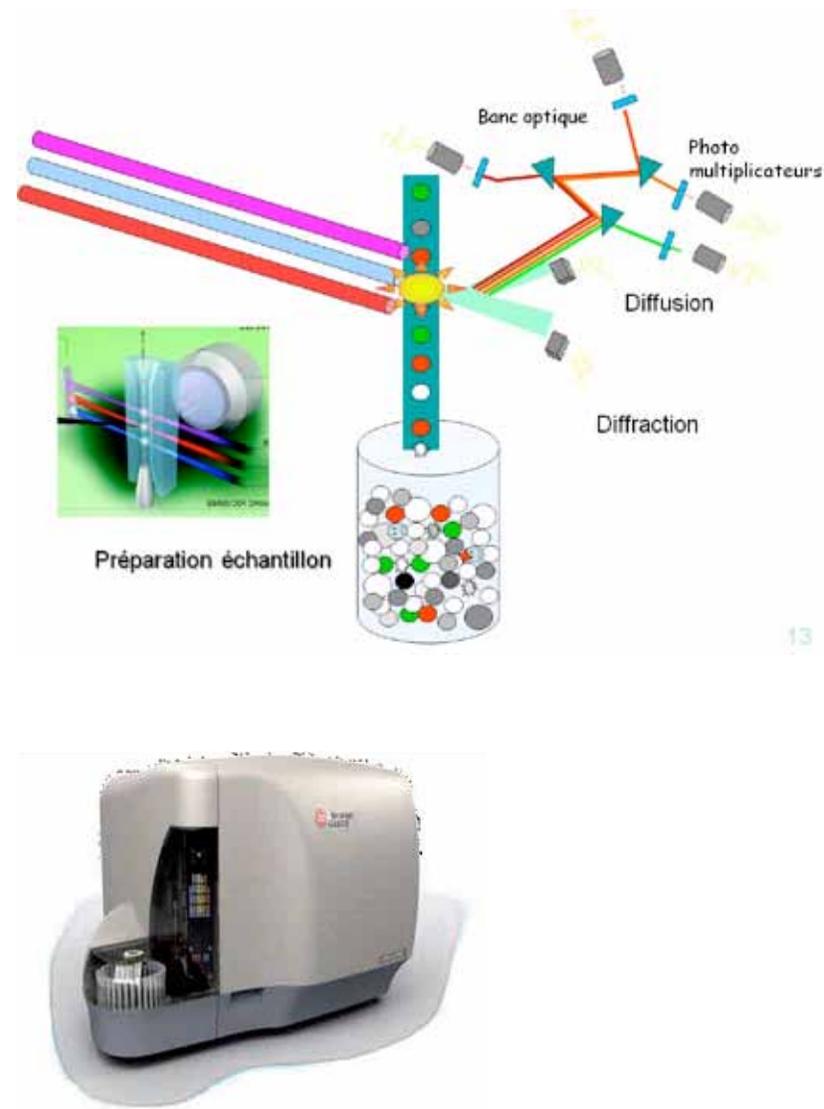
## RÉFÉRENCES

1. El Hentati FM, Iobagiu C, Lambert C. Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. *Rev Fr Laboratoires* 2009;410:25-34.
2. Lambert C, Guilloux L, Dzvinga C, Gourgaud-Massias C, Genin C. Flow cytometry versus histamine release analysis of in vitro basophile degranulation in allergy to Hymenoptera venom. *Cytometry* 2003;52:13-9.
3. Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy* 2004; 59: 1110–1117.
4. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004; 59:1102-1109.
5. Eberlein-König B, Schmidt-Leidescher C, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:5-10.
6. Ocmant A, Peignois Y, Mulier S, Hanssens L, Michils A, Schandené L. Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J Immunol Methods* 2007;320:40-48.
7. Eberlein-König B, Varga R, Mempel M, Darsow U, Behrendt H, Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy* 2006; 61: 1084–1085.
8. Mikkelsen S, Bibby BM, Dolberg MK, Dahl R, Hoffmann HJ. Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2010;8:2.
9. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:196-203.
10. Hauswirth AW, Natter S, Ghannadan M, Majlesi Y, Schernthaner GH, Sperr WR, Bühring HJ, Valenta R, Valent P. Recombinant allergens promote expression of CD203c on basophils in sensitized individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:102-109.
11. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy* 2009;64:1319-1326.
12. Eberlein B. Basophil activation test in the diagnosis of insect venom allergies. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1633-1634.
13. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74:201-210.
14. Scherer K, Bircher AJ, Heijnen IA. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:343-350.
15. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730-1737.
16. Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pachtl J. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:110-116.

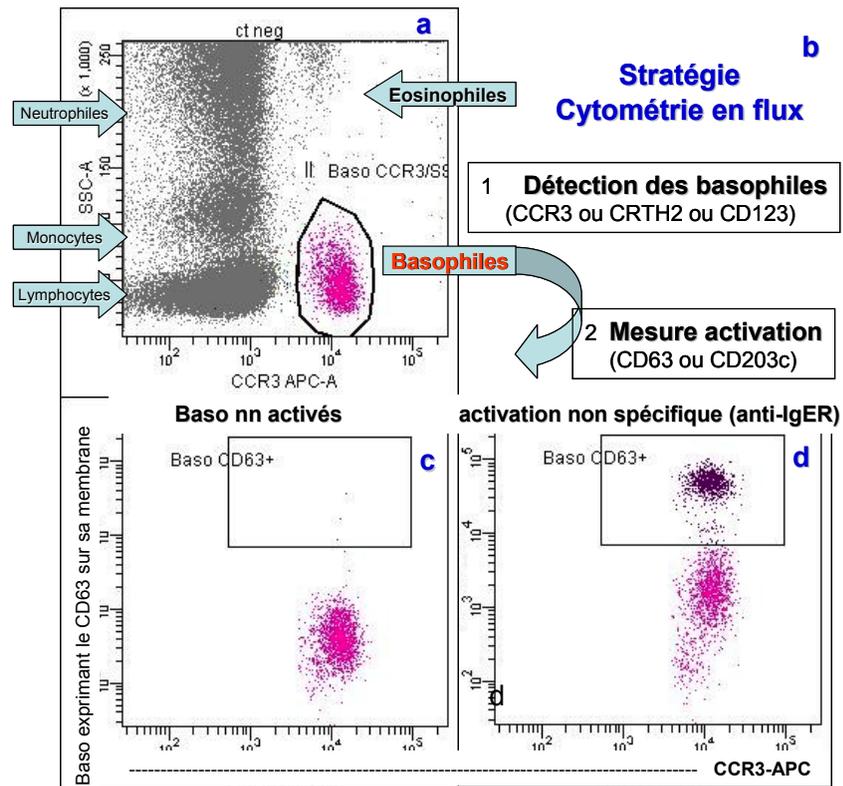
**Figure 1.** Marqueurs membranaires des basophiles sanguins, détectables en cytométrie en flux. Au-dessus : basophile au repos, avec marqueurs intra-granulaires. Au-dessous : basophile activé par un allergène: expression externe des molécules granulaires.



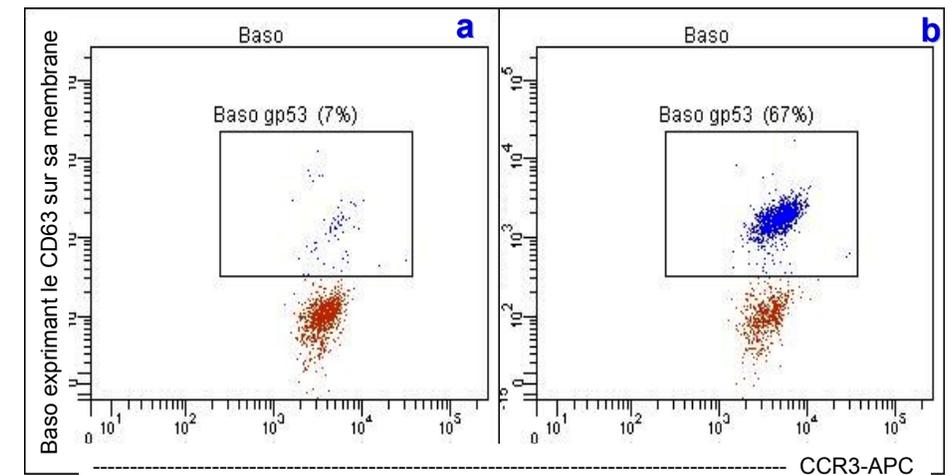
**Figure 2.** Principe de la cytométrie en flux : les cellules marquées, en suspension, sont injectées dans un flux liquide, et activées par des faisceaux lasers. Les signaux sont détectés par le banc optique. Exemple d'un appareil de dernière génération.



**Figure 3.** Test d'activation des basophiles par cytométrie en flux. Les basophiles sont identifiés sur le marquage membranaire de CCR3 (a). Le niveau de dégranulation est mesuré par l'expression de CD63 qui apparaît à l'extérieur de la membrane cellulaire, après exocytose des granules. L'étude est faite sur au moins 400 basophiles. Chaque point du graphe représente les résultats individuels d'une cellule. Les cellules sont exposées à un stimulant non spécifique (anticorps anti IgE ou anti IgE-R) ou spécifique (ex: de 0,01 à 1µg de venin). Sur la figure : cellules non stimulées (c) ou stimulées avec un anti IgE-R (d).



**Figure 4.** Activation différentielle d'un échantillon avec 1µg/ml de venin de guêpe *Polistes* (a), ou *Vespula* (b) chez un patient allergique à la guêpe.



## F. IGG/IGG4 SPECIFIQUES DES VENINS D'HYMÉNOPTÈRES : VALEUR DIAGNOSTIQUE

Laurence Guilloux

Depuis la description initiale du rôle protecteur des IgG spécifiques (IgGs) du venin d'abeille par transfert passif de sérum d'apiculteur à des sujets allergiques<sup>(1)</sup>, de très nombreuses publications ont tenté de confirmer le rôle de ces IgGs dans la protection des patients et dans les mécanismes de l'immunothérapie spécifique aux venins (ITS)<sup>(2)</sup>.

Chez les apiculteurs, les taux d'IgGs reflètent le degré d'exposition<sup>(3)</sup> et corrélaient avec le nombre de piqûres annuelles et le nombre d'années d'exercice de la profession<sup>(4)</sup>.

Des apiculteurs avec des taux élevés d'IgGs ont pourtant des réactions systémiques et ces taux d'IgGs n'augmentent pas ou peu sous ITS bien que celle-ci induise une protection clinique<sup>(5)</sup>.

Des taux élevés peuvent s'observer chez des patients allergiques avant toute désensibilisation mais ils ne prédisent en rien une protection dans le cas d'une piqûre ultérieure et ne sont donc pas utiles pour sélectionner les sujets candidats à l'ITS<sup>(2)</sup>.

Chez les patients allergiques aux guêpes ou aux abeilles (hors apiculteurs), l'ITS aux différents venins s'accompagne généralement d'une augmentation du taux des IgGs, bien que ni la concentration (ou une variation de concentration), ni le rapport IgE/IgG ne corrèle étroitement avec la réponse à l'ITS<sup>(6-8)</sup>.

La plupart des patients sont protégés contre les piqûres hyménoptères en début d'ITS avant même la formation d'anticorps. Après l'arrêt de l'ITS le taux des IgGs diminue rapidement et pourtant le sujet reste protégé<sup>(2)</sup>.

Les taux d'IgGs ne peuvent donc prédire la survenue d'une réaction systémique et ne sont pas utiles pour suivre l'ITS<sup>(5)</sup>. Le dosage en routine de ces IgGs n'est par conséquent pas recommandé<sup>(9)</sup>.

En cas de tests cutanés et d'IgE spécifiques positifs à la fois pour l'abeille et pour la guêpe *Vespa* et quand l'identification de l'insecte responsable n'est pas clairement établie d'après le contexte clinique, un taux d'IgGs peut aider car il est fréquemment retrouvé élevé en cas de piqûre récente. La disponibilité d'allergènes recombinants récemment commercialisés pour dosage *in vitro* d'IgEs serait d'une aide certaine en cas de double positivité<sup>(10)</sup>.

La théorie de ces anticorps dits « bloquants » (IgG4s) a été récemment réévaluée sur la base d'observations qui montraient non seulement une modification de spécificité et d'affinité des IgG4 durant l'immunothérapie, et un effet sur la libération des médiateurs de l'inflammation par les basophiles et mastocytes, mais aussi leurs rôles dans la présentation de l'antigène aux cellules T<sup>(11)</sup>.

Si l'on prend en compte les dernières avancées portant sur la régulation immunitaire avec la mise en évidence du rôle des cellules régulatrices Treg1 et des cellules CD4+ CD25+, de nouvelles explications plausibles apparaissent. L'IL10 produite par ces Treg est à la fois un facteur de régulation (suppression de la réponse IgE) mais aussi une cytokine responsable de la production d'IgG4s<sup>(12-14)</sup> (Figure 1). Le nombre de Treg durant l'ITS augmente et corrèle de façon significative avec la bascule du rapport IgG4/IgE<sup>(15)</sup>.

Ces récentes publications pourraient donner un regain d'intérêt aux dosages des IgG4s.

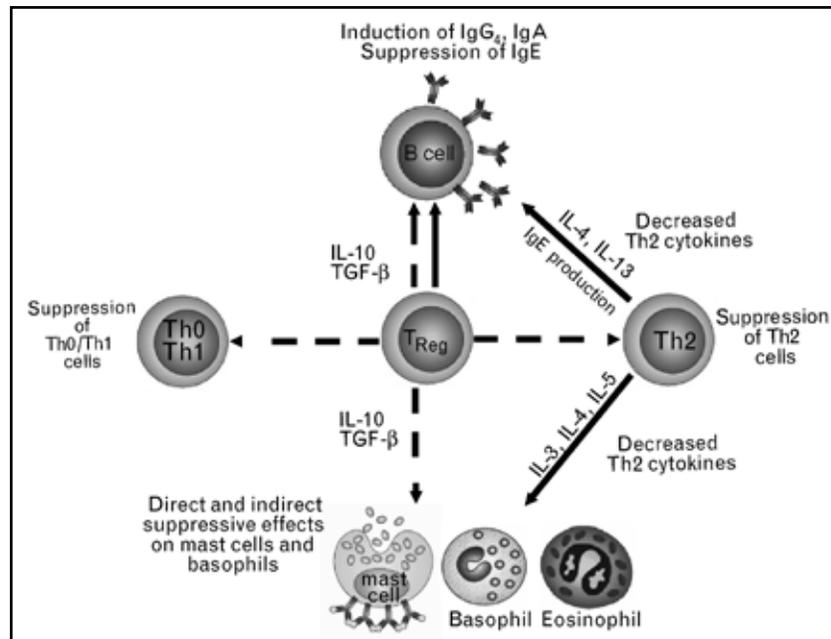
## RÉFÉRENCES

1. Lessof MH, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Effects of passive antibody in bee venom anaphylaxis. *Johns Hopkins Med J* 1978;142:1-7.
2. Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms EAACI. *Allergy* 1993;48:37-46.
3. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005;35:179-185.
4. Eich-Wanger C, Müller UR. Bee sting allergy in beekeepers. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1292-1298.
5. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-612.
6. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993;23:647-660.
7. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:151-159.
8. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-447.
9. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349. Review.
10. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, Kosnik M, Valenta R. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1300-1307.
11. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:313-318.
12. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
13. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:365-369.
14. Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A. Ultra-rush venom immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Exp Allergy* 2006;36:704-713.
15. Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A, Alves RR, Soares RS, Pedro E, Pereira-Barbosa M, Victorino RM, Sousa AE. Expansion of circulating Foxp3+D25 bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:291-297.

Figure 1. Rôle des Treg dans l'immunothérapie spécifique.

La repolarisation du système immunitaire vers un profil de réponse Treg permet le développement d'une tolérance périphérique, tant au cours d'une immunothérapie spécifique chez un sujet allergique, que chez le sujet sain. Les cellules Treg utilisent de multiples facteurs suppresseurs pour réguler les activités indésirables des cellules effectrices. L'IL10 et le TGF $\beta$  suppriment la production d'IgE et favorisent respectivement la production d'immunoglobulines non inflammatoires IgG4 (surtout pertinentes dans l'ITS aux venins d'hyménoptères), et d'IgA. De plus, ces 2 cytokines suppriment directement l'inflammation allergique induite par les cellules effectrices telles que les mastocytes, basophiles et éosinophiles. En outre, les lymphocytes Treg inhibent la réponse Th2, empêchant ainsi la production de cytokines telles que l'IL3, l'IL4, l'IL5 et l'IL13. Ces cytokines sont requises pour la différenciation, la survie et l'activité des mastocytes, basophiles et éosinophiles (ligne discontinue = suppression ; ligne continue = stimulation).

Traduit de Jutel M et al, 2005<sup>(13)</sup>.



## G. TRYPTASEMIE Charles Dzviga

La tryptase est la protéase la plus abondante dans les mastocytes. Elle existe sous forme préformée inactive (protryptase alpha et bêta), ou sous forme enzymatiquement active (tryptase bêta mature). Il existe d'autres tryptases (gamma, delta, epsilon) qui ne participent pas à ces mécanismes. Les basophiles humains contiennent aussi des tryptases, mais à des doses 300 à 700 fois plus faibles que dans les mastocytes. La fonction biologique de cette enzyme n'est pas encore connue.

Les proenzymes alpha et bêta sont en permanence sécrétées dans le sang, constituant le taux basal de tryptase. Une augmentation de leur sécrétion est un indicateur d'une élévation de la masse des cellules mastocytaires. La tryptase bêta mature est stockée dans les granules mastocytaires, et est relarguée lors des réactions anaphylactiques. Le dosage de tryptase va mesurer l'ensemble de ces formes.

La valeur normale supérieure de la tryptase sérique à l'état basal habituellement donnée par les laboratoires est de 13,5  $\mu\text{g/l}$ . Cependant, chez les sujets sains, les valeurs peuvent varier entre 1 et 15, voire jusque 20  $\mu\text{g/l}$ <sup>(1)</sup>.

Le taux de tryptase peut être transitoirement élevé en cas de réaction anaphylactique. La concentration maximale est atteinte en 15 à 120 min, puis la tryptase baisse progressivement au cours des 3 à 6 heures suivantes, revenant à la normale en moins de 24 h. Permettant de mettre en évidence une activation mastocytaire, ce dosage est classiquement utilisé en cas de réaction peranesthésique (recommandation de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation). Dans le domaine des allergies aux hyménoptères, il est rare que le médecin appelé en urgence, ou même le service d'urgence, pense à effectuer ce dosage. Lors de certaines réactions après piqûre d'hyménoptère, ce paramètre pourrait cependant être utile pour apprécier le caractère allergique ou non de certains tableaux cliniques atypiques.

La persistance d'un taux de tryptase basale élevé doit faire rechercher une mastocytose. Il ne faut cependant pas oublier que cette anomalie peut être retrouvée dans d'autres pathologies: leucémie myéloïde aiguë, leucémie myéloïde chronique, syndromes myéloprolifératifs, syndromes myélodysplasiques, leucémie myélomonocytaire chronique, autres néoplasies myéloïdes, leucémie chronique à éosinophiles, insuffisance rénale terminale, onchocercose, syndrome hyperéosinophile.

La mastocytose est une pathologie rare liée à une prolifération de cellules mastocytaires dans un ou plusieurs tissus. Il faut différencier les mastocytoses cutanées (urticaires pigmentaires fixes, fréquentes chez l'enfant) où le taux de tryptase est généralement bas, et les mastocytoses systémiques. Il peut exister des formes agressives mais la majorité des patients adultes ont une forme indolente. L'augmentation du taux basal de tryptase est, selon la dernière classification de l'OMS, considéré comme un des critères mineurs pour le diagnostic d'une mastocytose systémique, tout comme la mutation c-kit, ou l'expression CD2-CD25 par les mastocytes. Le critère majeur reste la mise en évidence d'infiltrats mastocytaires à la biopsie ostéo-médullaire.

Environ la moitié des patients atteints de mastocytose vont présenter des réactions anaphylactiques<sup>(2)</sup>. L'allergie au venin d'hyménoptère est le principal facteur déclenchant, avec une fréquence dans cette population variant de 5 à 27 % selon les publications. Chez ces patients, une piqûre naturelle d'hyménoptère entraîne plus souvent une réaction cutanée à type de flush que la classique poussée urticarienne<sup>(3-5)</sup>.

Différentes études<sup>(4-6)</sup> ont montré qu'il existe un lien entre le taux de tryptase de base et le risque de réaction anaphylactique, même chez les patients sans mastocytose. En effet, dans une population d'allergiques aux venins d'hyménoptère, le taux de tryptase a été retrouvé élevé dans 7 à 25 % des cas. Chez ces patients, si l'on se base sur les critères de l'OMS révisés en 2008, le diagnostic de mastocytose cutanée ou systémique n'a pu être retenu que dans moins de 10 % des cas.

De plus, une corrélation significative existe entre le taux basal de tryptase et la sévérité de la réaction allergique. Le fait d'avoir un taux élevé augmente le risque de réaction anaphylactique sévère (grade III et IV de Muller). Dans l'étude multicentrique européenne publiée en 2009<sup>(7)</sup> le risque de réaction sévère est multiplié par un facteur 3,8 lorsque le taux basal de tryptase passe de 4,25 à 20 µg/l. Le seuil à partir duquel le risque de réactions sévères (grade III ou IV) augmente est discuté. Si 13,5 µg/l reste le seuil de positivité classique donné en France par les laboratoires d'analyse, 11,4 µg/l est souvent utilisé dans les publications. Il semble cependant que ce risque augmente pour des valeurs beaucoup plus basses: dès 5 µg/l pour certains<sup>(7)</sup>, et au-dessus de 6,6 µg/l pour d'autres<sup>(8)</sup>. Ce paramètre doit donc être inclus dans les éléments contribuant à la décision de débiter une ITS. En cas d'indication discutable, un taux élevé peut pousser à mettre en route ce traitement.

Il est connu que les personnes âgées ont un risque d'anaphylaxie sévère plus élevé après piqûre d'hyménoptère<sup>(9)</sup>. Ceci est classiquement attribué à la détérioration de l'état cardiovasculaire liée à l'âge. Il a cependant été récemment observé que le taux de tryptase de base augmente avec l'âge, ce qui pourrait être une autre explication<sup>(6)</sup>.

L'influence de la désensibilisation sur le taux de tryptase est discutée. Muller en 2003 ne retrouvait pas de modification de ce taux après ITS<sup>(10)</sup>. Plus récemment une étude portant sur plus de 300 patients suivis pendant 4 années montre une diminution légère mais régulière du taux basal de tryptase (2,5 % par an) pendant l'ITS<sup>(11)</sup>.

En cas de mastocytose ou de taux basal de tryptase > 20 µg/l, une ITS à vie est recommandée<sup>(12)</sup>. La publication d'un décès après une piqûre de guêpe *Vespula*, chez un patient porteur de mastocytose et désensibilisé à l'abeille, a soulevé la question d'une désensibilisation systématique à ces deux insectes dans ces pathologies<sup>(13)</sup>. L'existence d'une mastocytose augmente, mais de façon modérée, le risque d'effet secondaire lors de l'ITS<sup>(14)</sup>.

### En pratique :

#### Quand doser le taux de tryptase ?

- pour confirmer une origine anaphylactique lors d'une réaction clinique sévère après piqûre d'hyménoptère, accident peranesthésique, ou en *post mortem*. Ce dosage peut aussi être utile dans d'autres circonstances, comme lors d'un test de provocation, pour confirmer une activation mastocytaire.
- pour identifier des patients à risque. En cas d'élévation de ce taux, outre le bilan étiologique, un contrôle régulier sera effectué.

#### Comment doser le taux de tryptase ?

- lors d'une réaction anaphylactique, afin d'avoir une cinétique, prélever dans la mesure du possible un tube sec à environ 30 min, puis à 2-3 h, enfin après 24 h pour avoir le taux basal. Faire parvenir le tube dans les 2 heures au laboratoire, ou le stocker au maximum 2 heures à 4°C.

### Pourquoi préférer le dosage de la tryptase à celui de l'histamine ?

Le dosage de l'histamine est souvent associé à celui de la tryptase, mais l'histaminémie doit être prélevée très précocement (moins de 30 min après la réaction) et il y a des risques de faux positifs en cas de mauvaise manipulation du tube. Le dosage est plus délicat, non automatisé, et le délai d'obtention du résultat est souvent plus long que celui de la tryptase.

	Mastocytes	Tryptase totale chez les sujets sains et les sujets malades	Concentration de tryptases
au repos		Tryptase alpha Tryptase bêta <u>préformées</u>	Valeurs normales chez les sujets sains 1 - 13,5 µgr/l
Patients à risque		Taux de base élevé Mastocytose sous-jacente	> 10 µgr/ml
augmentation du taux		Tryptase alpha Tryptase bêta <u>préformées</u>	Mastocytose systémique Néoplasmes hématologiques >20 µgr/ml   >> 200 µgr/ml
actif		Tryptase bêta <u>mature</u> Tryptase alpha Tryptase bêta <u>Préformées</u>	Réaction anaphylactique Réaction systémiques Augmentation transitoire par rapport au taux de base

### RÉFÉRENCES

1. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:451-463.
2. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical feature and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
3. Greenhawt M, Akin S. Mastocytosis and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:387-392.
4. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010;65:919-923.

5. Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Nicolie B, Drouet M. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin Exp Allergy* 2009;39:717-725.
6. Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:65-69.
7. Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest group on Insect Venom Hypersensitivity *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-1054.
8. Sturm G, Wiednig M, Strele A, Schuster C, Aberer W. Baseline serum tryptase levels and the severity of sting reactions in hymenoptera venom allergy. XXV Congress of EAACI, Vienna 2006, Abstract book page 48.
9. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-381.
10. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1216-20.
11. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, Arnold A, Pfundstein G, Küchenhoff H, Ruëff F. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:643-649.
12. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
13. Reimers A, Müller U. Fatal outcome of a vespula sting in a patient with mastocytosis after specific immunotherapy with honey bee venom. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* 2005;17:68-70.
14. Niedoszytka M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237-1245.

## H. TEST DE PROVOCATION *Joëlle Birnbaum*

Dans certains pays, le test de provocation est considéré comme l'étalon or pour le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Certaines équipes l'utilisent effectivement comme test diagnostique, bien qu'il soit moins reproductible pour les guêpes que pour les abeilles<sup>(1-3)</sup>. Pour la plupart des allergologues qui le pratiquent, c'est surtout un test qui sert à juger de l'efficacité de la désensibilisation<sup>(4,5)</sup>. En France, ce test est considéré comme non éthique chez les patients non désensibilisés ayant une histoire clinique d'anaphylaxie.

### 1. Test de provocation à visée diagnostique

Pour certains auteurs, seul un test de provocation par piqûre en milieu hospitalier, avec un insecte vivant, permettrait d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie au venin et la nécessité de mettre en route une désensibilisation spécifique<sup>(1)</sup>. Mais même quand la piqûre de provocation n'entraîne aucune réaction secondaire, il existe 15-20 % de risque de refaire une réaction systémique à la piqûre suivante. Il n'a donc qu'une valeur immédiate et non prédictive en cas de nouvelle piqûre<sup>(2,3)</sup>. Par ailleurs, il peut accroître le niveau de sensibilisation du patient. Il est donc jugé actuellement comme non reproductible, et non éthique chez un patient non traité ayant une histoire d'anaphylaxie, car associé à un risque important pour le patient<sup>(6)</sup>. Il ne fait pas partie des recommandations pour la prise en charge diagnostique tant au niveau européen qu'américain<sup>(7-8)</sup>.

### 2. Test de provocation pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation

C'est essentiellement dans ce but qu'il est utilisé. Avec une dose de maintenance de venin de 100 µg, la protection démontrée par un test de provocation est d'environ 98 % pour les guêpes. Elle est inférieure pour les abeilles, de l'ordre de 80 %, avec une protection légèrement meilleure dans certaines études<sup>(9)</sup>.

Généralement, lorsque la dose de maintenance est atteinte, la question qui se pose est de savoir quand on peut penser que le patient est protégé en cas de nouvelles piqûres. Une étude récente a évalué l'efficacité de la désensibilisation par test de provocation, 1 semaine après l'injection d'une dose de 100 µg. Soixante-dix patients sur les 79 désensibilisés (48 abeilles et 31 abeilles et guêpes) n'ont présenté aucune réaction secondaire au test de provocation, soit une efficacité évaluée à 93,7 %. Quatre patients ont eu une réaction locale légère et 5 patients une réaction générale de grade 1-2. Dans ce dernier sous-groupe, 4 patients ont vu leur dose de rappel augmentée à 200-250 µg ; ils ont subi un nouveau test de provocation, avec une bonne tolérance pour les 4 patients ; un patient a été perdu de vue<sup>(10)</sup>. La limite de cette étude est la non réalisation d'un test de provocation avant ITS, qui aurait permis de comparer les résultats des tests de provocation faits avant<sup>(2-3)</sup> et après désensibilisation<sup>(10)</sup>.

### 3. Tests de provocation pour l'indication de l'arrêt de la désensibilisation

L'arrêt de la désensibilisation fait intervenir différents critères, qui seront vus ultérieurement, mais la notion de piqûre bien tolérée avec l'hyménoptère impliqué pendant la désensibilisation en est un. Aussi si le patient n'a pas été piqué sous désensibilisation, certains proposent un test réaliste, qui s'il est négatif permet de confirmer l'arrêt<sup>(11)</sup>.

#### 4. Tests de provocation pour évaluer l'effet protecteur rémanent à l'arrêt de la désensibilisation et déterminer les facteurs de risque de récurrences

Dans une étude déjà ancienne, après 5 ans d'arrêt d'une désensibilisation ayant duré au moins 5 ans, un test de provocation avait été pratiqué chaque année ou tous les 2 ans ; 10 % des patients développaient à nouveau une réaction générale légère<sup>(12)</sup>. Après 7 ans de suivi dans ce même groupe, le risque augmentait à 15,8 %<sup>(13)</sup>. Au même moment, un autre groupe rapportait, 3 à 7 ans après un arrêt de la désensibilisation, un risque de récurrence de 15,8 % chez les patients allergiques à l'abeille et de 7,5 % chez les patients allergiques à la guêpe<sup>(14)</sup>. Dans cette indication et dans un but prospectif, le test de provocation mériterait d'être réévalué.

### RÉFÉRENCES

1. Blaauw PJ, Smithuis LOM. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom means of an in-hospital insect sting L. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:556-562.
2. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect venom hypersensitivity do not predict the occurrence and severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1512-1519.
3. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-436.
4. Müller UR, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honey bee and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-535.
5. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted allergy diagnosis: current application and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-1039.
6. Rueff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996;51:216-225.
7. Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-854.e1-23.
8. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349.
9. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370-374.
10. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – How early is it effective? *Allergy* 2010;65:391-395.
11. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honey bee venom allergy: results of a sting challenge one year after stopping successful venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702-709.
12. Golden DBK, Kwiterovich KZA, Addison BA. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305.
13. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385-390.
14. Lerch E, Müller U. Long-term protection after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-612.

## » TRAITEMENT

Joëlle Birnbaum, Colette Chappard, Martine Drouet, Bruno Girodet, Marie-Thérèse Guinnepain, Catherine Neukirch, François Wessel



Poliste

### A. TRAITEMENT D'URGENCE *Bruno Girodet, François Wessel*

#### 1. Réaction locale et loco-régionale

#### 2. Réaction générale

- Classification des réactions généralisées
- Traitement des réactions généralisées
- Adrénaline

#### 3. Trousse d'urgence pour le patient

#### 4. Trousse d'urgence hospitalière

#### 5. Conseils prophylactiques

#### 6. Carte d'allergie et déclaration

### B. IMMUNOTHÉRAPIE AUX HYMÉNOPTÈRES

Catherine Neukirch, Colette Chappard, Marie Thérèse Guinnepain, Joëlle Birnbaum

#### 1. Indications et contre-indications

#### 2. Choix du venin

#### 3. Protocoles

#### 4. Réactions secondaires

#### 5. Durée de la désensibilisation

### C. AUTRES IMMUNOTHÉRAPIES *Martine Drouet*

#### 1. Fourmis rouges

#### 2. Taons

#### 3. Moustiques

### A. TRAITEMENT D'URGENCE *Bruno Girodet, François Wessel*

#### 1. Réaction locale et loco-régionale

a. Le premier geste à effectuer après une piqûre d'abeille quand le dard reste enfoncé dans la peau consiste à l'enlever le plus rapidement possible en faisant attention de ne pas injecter davantage de venin en comprimant le sac de venin qui souvent y est resté accroché. Il ne faut donc pas serrer le dard pour l'arracher mais avec l'ongle ou bien une carte bancaire par exemple, l'extraire en le soulevant de la peau. Voir [www.guepes.fr/conseils.htm](http://www.guepes.fr/conseils.htm).

b. L'Aspivenin® enlève des fractions non négligeables du venin injecté, diminuant la gravité de l'envenimation. Cependant, l'efficacité n'a pas été démontrée dans la prévention des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques aux venins.

c. Il semble possible de réduire les effets du venin en plaçant à proximité de la piqûre une source de chaleur (allume-cigare, embout de cigarette...). Il convient alors de préciser au patient d'éviter une brûlure. Il peut éventuellement utiliser des pansements réchauffés au micro-onde ou de l'eau chaude s'il s'agit de l'extrémité d'un membre. Il n'y a cependant pas d'étude qui démontre une réelle efficacité de cette mesure, qui semble insuffisante dans les cas d'allergie vraie au venin d'hyménoptères.

d. La pose d'un glaçon n'est pas recommandée car, si elle peut apporter un soulagement de la douleur, elle favorise aussi la conservation du venin. En outre aucune efficacité de cette mesure n'est démontrée à ce jour.

e. Il peut être conseillé d'utiliser un antihistaminique pour calmer le prurit, pendant quelques jours au besoin, et un corticoïde per os pour limiter la réaction oedémateuse retardée (1 mg/kg d'équivalent prednisone en une prise, à renouveler à 24 et 48 h si nécessaire)<sup>(1,2)</sup>.

#### 2. Réactions générales

Le traitement dépend du stade de gravité. Plusieurs classifications ont été proposées, rendant compte de la difficulté d'établir des protocoles d'intervention.

- *Classification des réactions généralisées : rappel*

Ces classifications ne sont pas spécifiquement adaptées aux indications de mise en route d'une ITS (voir chapitre V, et surtout la classification de Muller). Elles ont cependant l'intérêt de graduer la sévérité de l'anaphylaxie pour positionner l'utilisation de l'adrénaline.

1- La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR (<http://www.sfar.org/>)) propose une classification selon les quatre stades de Ring et Messmer (3) (Tableau 1) :

i. *Stade I.* Signes cutané-muqueux généralisés

ii. *Stade II.* Atteinte multi-viscérale modérée, avec signes cutané-muqueux, hypotension et tachycardie, toux et difficulté respiratoire

iii. *Stade III.* Atteinte multi-viscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique

iv. *Stade IV.* Arrêt circulatoire ou respiratoire

2- L'European Taskforce of Anaphylaxis de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) a élaboré en 2002 des recommandations européennes pour la prise en charge de l'anaphylaxie chez l'enfant<sup>(4)</sup> (Tableau 2). Par ailleurs, la publication d'un guideline des traitements de l'anaphylaxie aiguë (AA) a proposé une classification de l'AA en 3 stades<sup>(5)</sup> :

i. *Stade 1.* Conjonctivite, rhinite, syndrome d'allergie orale, urticaire généralisée simple, œdème des lèvres et/ou du visage sans gêne respiratoire

ii. *Stade 2.* Bronchospasme aigu, toux, sifflements, chute du débit expiratoire de pointe (15 % ou plus des valeurs attendues ou connues)

iii. *Stade 3*. Œdème laryngé (avec signes d'asphyxie), anaphylaxie (symptômes d'atteinte de plusieurs organes, incluant des symptômes respiratoires) et choc anaphylactique (malaise, agitation, perte de connaissance, collapsus). Nous garderons cette classification pour ce qui suit.

*- Traitement des réactions généralisées en fonction de la sévérité<sup>(6)</sup>*

1- Légères (AA stade 1, réactions cutané-muqueuses) :

La prise d'un antihistaminique par voie orale ou sublinguale est utile car elle soulagera le prurit.

Un corticoïde par voie orale ou sublinguale réduit l'intensité et la durée de l'inflammation tardive et se trouve, de ce fait, souvent prescrit (1 mg/kg d'équivalent prednisone en une prise à renouveler à 24 et 48h si nécessaire).

2- Modérées (AA stade 2, bronchospasme) :

La prise en charge initiale comprend toujours un antihistaminique et un corticoïde par voie orale ou injectable, mais en sachant que la voie injectable n'est pas plus efficace que la voie orale.

En cas de bronchospasme, un bronchodilatateur de type bêta2-mimétique en aérosol-doseur est utilisé à dose suffisante, au minimum 4 bouffées, à renouveler si besoin. Des nébulisations au masque de bêta2-mimétiques (salbutamol ou terbutaline) associées ou non à un atropinique (ipratropium) sont couramment utilisées en service d'accueil des urgences.

Le patient est ensuite placé sous surveillance médicale pendant quelques heures car l'évolution vers un choc anaphylactique est possible.

3- Sévères (AA stade 3: œdème laryngé, choc anaphylactique) :

Les réactions sévères, avec détresse respiratoire et/ou choc anaphylactique, imposent une injection immédiate d'adrénaline et l'appel du SAMU. L'adrénaline demeure le traitement de première ligne de la réaction sévère<sup>(7,8)</sup>.

*- Adrénaline*

1- Elle a une action sur les récepteurs alpha vasculaires entraînant une vasoconstriction intense. Par ses effets bêta, elle est broncho-dilatatrice et inhibe la libération des médiateurs de l'anaphylaxie. L'administration d'adrénaline ne doit pas être retardée. Dans une étude concernant 27 patients ayant présenté un choc anaphylactique en milieu extra hospitalier, tous ceux ayant reçu de l'adrénaline dans les 30 minutes ont survécu alors que deux décès étaient à déplorer chez les patients pour lesquels l'administration avait été retardée au-delà de 45 minutes<sup>(7)</sup>.

2- La voie d'administration intramusculaire (face antérieure ou antéro-latérale de la cuisse) est recommandée car le pic sérique est obtenu plus rapidement qu'avec la voie sous-cutanée (10 minutes au lieu de 30 minutes)<sup>(9,10)</sup>. La voie intraveineuse peut être employée en cas de choc sévère mais uniquement en milieu hospitalier, si possible sous surveillance cardiologique. Les risques cardio-vasculaires (arythmie, hémorragie cérébrale) sont plus élevés lorsque l'adrénaline n'a pas été utilisée à bon escient, par exemple chez un sujet hypertendu présentant une manifestation anaphylactique mineure. Les risques d'arythmie cardiaque sont augmentés par la prise d'antidépresseurs tricycliques, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou chez les cocaïnomanes.

3- Posologie chez les enfants et les adolescents : la dose par voie IM est de 0,01 ml/kg d'adrénaline à 1 p. 1 000 (1 mg /ml) sans dépasser 0,5 mg. Si nécessaire, elle sera répétée à courts intervalles (toutes les 10-15 minutes). Le site idéal est la face antéro-externe de la cuisse. Les stylos auto-injecteurs (Anapen®, EpiPen®) existent à la concentration de 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml) pour les enfants de plus de 20 kg, et de 0,05 % (0,15 mg/0,3 ml) pour les enfants de moins de 20 kg.

4- Posologie chez les adultes : le schéma thérapeutique reste identique et la forme utilisée est celle dosée à 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml). Cependant, il faut tenir compte des pathologies associées où l'adrénaline peut être déconseillée (insuffisance coronarienne sévère, troubles du rythme ventriculaire, myocardiopathie obstructive) ou nécessiter une surveillance plus étroite (diabète, hyperthyroïdie, athérosclérose). Néanmoins, dans une situation où le pronostic vital est en jeu, il faut tenir compte du rapport « bénéfices/risques ». Les effets secondaires sont le plus souvent bénins (palpitations, tremblements, céphalées...) mais ils peuvent être sévères (arythmie grave potentiellement létale, infarctus du myocarde...). Un stylo plus fortement dosé (et avec une aiguille sans doute un peu plus longue) est en cours d'AMM, il sera notamment indiqué en cas de surcharge pondérale.

La présence de sulfites dans les solutions d'adrénaline n'est pas une contre-indication à son utilisation chez des patients intolérants à ces conservateurs.

5- L'utilisation du dispositif auto-injectable n'est pas considérée comme un acte médical, d'après l'avis du Conseil National de l'Ordre des Médecins du 31 août 2000 (11).

6- Chez des patients sous bêtabloquants, l'utilisation du glucagon peut être recommandée en remplacement de l'adrénaline qui peut être alors inefficace (12).

### 3. Trousse d'urgence pour le patient (exemple en annexe 1)

*- Patient à risque faible :*

- antihistaminique per os, si possible orodispersible
- corticoïde per os, si possible orodispersible
- broncho-dilatateur, après apprentissage de l'utilisation

*- Patient à risque élevé :*

- adrénaline auto-injectable
- antihistaminique per os, si possible orodispersible
- corticoïde per os, si possible orodispersible
- broncho-dilatateur

Une formation à l'utilisation de l'adrénaline auto-injectable doit impérativement être faite, avec démonstration et simulation à chaque prescription et lors des suivis de désensibilisation. Des structures éducatives labellisées commencent à se mettre en place dans le cadre d'écoles de l'anaphylaxie.

### 4. Protocole d'urgence hospitalier (exemple en annexe 2)

Les réactions anaphylactiques se produisant lors de la phase de progression des doses de l'immunothérapie spécifique aux venins en secteur hospitalier bénéficient d'une procédure appropriée, où un abord veineux de bon calibre, un remplissage vasculaire et de l'adrénaline constituent les pivots de la prise en charge.

Les manifestations bronchospastiques sont gérées par nébulisation de bronchodilatateurs au masque.

### 5. Conseils prophylactiques

Ils consistent à informer les sujets allergiques au venin des risques en cas d'une nouvelle piqûre et à les inciter à respecter les consignes de prudence visant à réduire le risque de piqûre: éviter de stationner près des ruches ou d'essaims, de marcher pieds nus, de porter des vêtements de couleurs vives, limiter l'usage des parfums, pique-niquer avec prudence, ne pas s'agiter en présence d'insectes, éviter de rester au soleil le corps mouillé ou recouvert d'huile solaire... (13). Si la destruction de nids semble indiquée, elle doit être faite par du personnel formé et non allergique.

### 6. Carte d'allergie et déclaration aux SAMU dans les registres de patients hautement à risques

Une fois établi le diagnostic étiologique de la réaction anaphylactique, il convient de remettre au patient une carte d'allergique précisant ce risque. Le patient doit la garder avec ses papiers d'identité.

Une déclaration au SAMU peut être utile, afin d'inscrire le patient dans les registres des sujets à haut risque.

## RÉFÉRENCES

1. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830–837.
2. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD007596.
3. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;i:466–468.
4. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halcken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-871.
5. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions – guidelines for health care providers. Working Group of the Resuscitation Council (UK). *Resuscitation* 2008;77:157-169.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–836.
7. Soreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:339-342.
8. Soar J. Emergency treatment of anaphylaxis in adults: concise guidance. *Clin Med* 2009;9:181–185.
9. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871–873.
10. Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000;106:1040-1044.
11. L. Têtu, A. Didier. La trousse d'urgence en allergologie *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:32-35.
12. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272–273.
13. Rancé F. Traitement du choc et bon usage de l'adrénaline. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004; 44:336-341.

**Tableau 1.** Classification des réactions anaphylactiques chez l'adulte. D'après Ring et Messmer<sup>(3)</sup>. Le stade 5 correspond au décès, et ne fait pas partie de la classification initiale de Ring et Messmer.

Signes :	cutanées	respiratoires	cardiovasculaires	digestifs	neurologiques
Stade 1	prurit, flush, urticaire angiodème				angoisse
Stade 2	id. stade 1	rhinorrhée enrouement dyspnée	tachycardie constr. thoracique dysrythmie	nausées vomissements diarrhées	id. stade + agitation désorientation
Stade 3	id. stade 1	id. stade 2 + œdème laryngé bronchospasme	id. stade 2 + hypotension	id. stade 2 +	id. stade 2 + confusion vertiges
Stade 4	id. stade 1	+ détresse respiratoire	+ collapsus cardio-vascul.	id. stade 2 +	pertes de connaissance
(Stade 5)		arrêt respiratoire	arrêt cardiaque	incontinence	coma, convulsions)

**Tableau 2.** Classification des réactions anaphylactiques chez l'enfant. D'après Muraro et al<sup>(4)</sup>. En rouge les éléments plus spécifiquement pédiatriques.

signes :	peau	poumon	app. cardiovasculaire	tube digestif	syst. nerveux
Grade 1 LÉGER	prurit, oculo-nasal, prurit généralisé, flush, urticaire, angiodème	cong. nasale et/ou éternuements, rhinorrhée, prurit et constr pharyngés légères sibilances	tachycardie (115 bpm)	picotements et prurit oral, léger œdème des lèvres, nausées, vomissements, d+ adb légères	anxiété, <b>modification de l'activité</b>
Grade 2 MODÉRÉ	id. stade 1	idem + enrouement, <b>toux « aboyante », gêne déglut, stridor</b> , dyspnée sibilances modérées	idem	idem + <b>d+ abd spasmod., diarrhées, vomissements répétitifs</b>	idem + vertiges, sensation de mort imminente
Grade 3 SÉVÈRE	id. stade 1	idem + cyanose ou <b>Sao &lt; 92 %</b> , arrêt respiratoire	idem + hypotension et/ou collapsus, arythmie, <b>bradycardie sévère</b> et/ou arrêt cardiaque	idem + <b>débâcle diarrhéique</b>	id. grade 2 + confusion, perte de connaissance

## ANNEXE 1 : modèle de trousse ambulatoire

### REGLE D'UTILISATION DE VOTRE TROUSSE D'URGENCE (penser à vérifier régulièrement la date de péremption des produits)

#### VOTRE TROUSSE D'URGENCE CONTIENT

- o Antihistaminique :
- o Corticoïde *per os* :                      o Corticoïde injectable :
- o Bronchodilatateur d'action immédiate :
- o Adrénaline : o ANAPEN 0.15 o ANAPEN 0.30 o ANAHELP
- o Tampons alcoolisés

#### EN CAS DE REACTIONS MINEURES LOCALES – (douleur, rougeur locale, induration transitoire, urticaire ou œdème)

>> CONDUITE A TENIR : Désactivez le venin en plaçant à proximité de la piqûre une source de chaleur. Pas de glaçon, l'effet est contraire. Eventuellement utiliser votre antihistaminique (                      ) pour limiter les démangeaisons à la dose de :

#### EN CAS DE REACTION LOCALE ETENDUE – (urticaire généralisée, anxiété)

>> CONDUITE A TENIR : prendre votre antihistaminique associé à la prise du corticoïde oral – (                      ) à la dose de :

#### **APPELER VOTRE MEDECIN TRAITANT ou le médecin le plus proche.**

**EN CAS DE REACTION SEVERE** – certains signes sont évocateurs de sévérité et peuvent être suivis en quelques minutes d'un état de choc avec risque vital. Le seul traitement repose sur l'ADRENALINE.

#### >> SIGNES EVOCATEURS :

- Malaises, sueurs, vertiges, difficultés à respirer
- Impression de gonflement des lèvres, de la bouche ou de la gorge
- Suivis de démangeaisons généralisées

>> CONDUITE A TENIR - Appel urgence : SAMU composer le 15 -

#### **UTILISER VOTRE ADRENALINE**

o ANAPEN o 0.15 mg o 0.30 mg  
(lire la notice du produit pour informations complémentaires)

- Enlever le capuchon noir de protection de l'aiguille
- Enlever le deuxième capuchon noir de sécurité du bouton de déclenchement
- Site d'injection sur la face antéro-latérale de la cuisse
- Tenir correctement le stylo et presser fermement le bouton rouge déclencheur
- Maintenir le stylo en place pendant 10 secondes
- Masser légèrement le site d'injection

## ANNEXE 2 : Exemple de protocole hospitalier pour réaction anaphylactique



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE REIMS**  
 HOPITAL MAISON BLANCHE 45, RUE COGNACQ-JAY 51092 REIMS CEDEX  
 SERVICE DES MALADIES RESPIRATOIRES ET ALLERGIQUES - ONCOLOGIE THORACIQUE  
 PROFESSEUR F. LEBARQY  
 HOSPITALISATION TRADITIONNELLE : 03 26 78 76 21 - FAX 03 26 78 73 27 - HOSPITALISATION DE JOUR : 03 26 78 76 29 - FAX 03 26 78 40 30

**PRISE EN CHARGE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE**

**POUR TOUT BILAN ALLERGOLOGIQUE A RISQUE :**

- ▶ Pose d'une Voie Veineuse Périphérique avec cathon vert, tubulure courte avec robinet inclus (Réf. PER3 S 180 cm), soluté = sérum physiologique.
- ▶ Scope/tensiomètre + défibrillateur à proximité (risque de troubles du rythme ventriculaire).
- ▶ Oxygène, ballon auto-remplisseur à valve unidirectionnelle.

**EN CAS DE REACTION ANAPHYLACTIQUE :**

- ▶ Polaramine – 1 ampoule IV + Solumédrol – 1,5 mg/kg IV
- ▶ Adrénaline dès grade II
- ▶ Si hypotension :
  - ⇒ Remplissage par sérum physiologique (30 ml/kg) + Adrénaline
  - ⇒ Surélévation des membres inférieurs
  - ⇒ Si insuffisant : Voluven
- ▶ Si bronchospasme ou œdème laryngé :
  - ⇒ Aérosol de Bricanyl
  - ⇒ Si insuffisant : aérosol d'Adrénaline
    - 1 mg (= 1 ampoule) dans 7 ml de sérum physiologique
- ▶ Prélever tryptase et histamine sanguines

**PREPARATION / UTILISATION DE L'ADRENALINE (1 mg/ml) :**

- ▶ **Pour 100 µg/ml :**
  - ⇒ Diluer 1 mg (= 1 ml) d'Adrénaline dans 9 ml de sérum physiologique
- ▶ **Pour 10 µg/ml :**
  - ⇒ Prendre 1 ml de la solution à 100 µg/ml ; diluer dans 9 ml de sérum physiologique
- ▶ Inscrire les dilutions sur les seringues
- ▶ Injection ml/ml de la solution utilisée en fonction du grade de sévérité
- ▶ Rinçage de la tubulure avec sérum physiologique après injection d'Adrénaline

**POSOLOGIE DE L'ADRENALINE :**

- ▶ **Grade I :** signes cutané-muqueux généralisés :
  - ⇒ Pas d'Adrénaline
- ▶ **Grade II :** hypotension, tachycardie, hyper réactivité bronchique, signes cutané-muqueux :
  - ⇒ Bolus de 10 à 20 µg d'Adrénaline à répéter toutes les 1 à 2 minutes
- ▶ **Grade III :** collapsus, tachy/bradycardie, troubles du rythme, bronchospasme :
  - ⇒ Bolus de 100 à 200 µg d'Adrénaline

☎ **Appel réanimateur si utilisation de l'Adrénaline :** Réa. H.M.B. : 48.24/35 - URP : 70.26/25, puis SAMU : 88.88

☎ **Si arrêt cardio-respiratoire :** SAMU : 88.88

FICHE A CONSERVER DANS LE DOSSIER PATIENT
DOCUMENT VALIDE PAR PR G. DESLEE – DECEMBRE 2010

**B. IMMUNOTHÉRAPIE AUX HYMÉNOPTÈRES** Catherine Neukirch**1. Indications et contre-indications**

La désensibilisation spécifique, ou immunothérapie spécifique (ITS), est le traitement de choix de l'allergie sévère aux venins d'hyménoptères. Elle induit une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de repiquère par un hyménoptère<sup>(1)</sup>. Son efficacité est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille. Les indications de la désensibilisation dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence, et des facteurs de risque des patients.

**a) Mode d'action de la désensibilisation**

La désensibilisation spécifique modifie le système immunitaire pour permettre la tolérance aux allergènes de venins en cas de repiquère par un hyménoptère; elle réduit le risque de réaction systémique et locale des patients allergiques<sup>(2)</sup>. Une diminution de la réponse des lymphocytes Th2 est observée durant la désensibilisation (switch des lymphocytes Th2 vers les lymphocytes Th1), parallèlement à l'augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg)<sup>(3)</sup>. La réponse immunitaire vis à vis des allergènes des venins est donc modulée par cette augmentation progressive des lymphocytes Treg circulants, CD4+CD25+FOXP3+ au cours de la désensibilisation<sup>(4,5)</sup>. Les Treg sécrètent de l'interleukine 10 et du TGF bêta, médiateurs solubles ayant une action tolérogène<sup>(6)</sup>. Les Treg freinent les cellules effectrices de l'inflammation allergique, telles que les mastocytes, basophiles et éosinophiles, ainsi que leurs cytokines. On observe une diminution de l'interleukine 4 et de l'interleukine 13 durant la désensibilisation, tandis que les taux sanguins d'interféron gamma augmentent<sup>(3)</sup>. Les Treg agissent également sur les lymphocytes B, en diminuant la production d'IgE spécifiques et en induisant la production d'anticorps bloquants IgG4, dirigés contre les allergènes des venins<sup>(4)</sup>. L'augmentation des lymphocytes Treg circulants est corrélée significativement à l'augmentation du ratio IgG4/IgE spécifiques<sup>(5)</sup>. Chez les apiculteurs non allergiques, tolérants, la concentration des IgG4 est environ mille fois plus importante que celle des IgE spécifiques<sup>(7)</sup>, et il existe une augmentation des taux d'IL-10 sécrétés par les Treg.

Les effets immunologiques de la désensibilisation apparaissent rapidement après le début du traitement, et persistent au long cours. Les taux d'IL-10 augmentent dès le 2ème jour de la désensibilisation rush<sup>(6)</sup>. Une diminution précoce du nombre de basophiles est observée, de même qu'une diminution de la libération d'histamine au 3e jour, avec un retour au niveau de base après une semaine. Les médiateurs des basophiles tels que l'IL-4 et l'IL-13, et l'expression du CD203c, sont diminués de façon marquée à la phase précoce de la désensibilisation<sup>(8)</sup>. A la fin du 5e jour de désensibilisation semi-rush, il existe une diminution significative de l'IL-4 produite par les lymphocytes T CD4+ et CD8+, en faveur d'une augmentation à 6 mois de la production d'interféron gamma<sup>(9)</sup>.

Les effets à long terme sur les cytokines montrent, après 3 mois de désensibilisation à la guêpe Polistes, une réduction significative de l'ARNm de l'IL-4 et une augmentation de l'ARN de l'IL-10<sup>(10)</sup>. Le nombre de cellules dendritiques myéloïdes est élevé chez les patients allergiques aux venins, et il y a des modifications de l'expression des molécules de surface de ces cellules (FcγR2 et Toll-like récepteur) durant la désensibilisation. Le taux sanguin de cellules dendritiques plasmocytaires diminue 52 heures après le début de la désensibilisation, et revient au taux de base après 12 mois<sup>(11)</sup>.

Également durant la désensibilisation, et après ajustement pour l'âge et le sexe, une étude récente a retrouvé une diminution légère mais significative et continue de la tryptasémie sérique de base au cours du temps de 2,5 % par an (intervalle de confiance 2,0-3,0 %,  $P < 0,001$ ), témoin d'une diminution de la fonction mastocytaire<sup>(12)</sup>.

Par ailleurs, il a été suggéré qu'une prémédication par antihistaminiques pourrait permettre une amélioration de l'efficacité clinique de la désensibilisation, et que la prise continue d'antihistaminiques de type 1 aurait une action modulatrice de l'expression des récepteurs à l'histamine sur les lymphocytes T spécifiques<sup>(4,13)</sup>.

#### b) Facteurs de risque de réactions sévères

Comme cela a déjà été exposé dans le chapitre IV (Epidémiologie), il est important de bien identifier la population à risque de réaction systémique sévère en cas de repiqûre par un hyménoptère. La sélection des patients pour la désensibilisation sera donc orientée en fonction de plusieurs critères :

##### - Sévérité de la réaction initiale

Après une réaction anaphylactique initiale sévère, 40 à 60 % des adultes vont à nouveau présenter une réaction systémique lors d'une repiqûre par un hyménoptère, et après une réaction systémique modérée, ce taux sera de 20 %. Le risque ne sera que de 5 à 15 % après une réaction loco-régionale<sup>(14)</sup>.

##### - Age

Chez l'enfant, la plupart des réactions systémiques sont légères, et cutanées, alors que 70 % des réactions systémiques chez l'adulte sont à expression cardio-vasculaire ou respiratoire. Les adultes de plus de 40 ans, et particulièrement les adultes les plus âgés, sont plus à risque de réactions sévères, avec des taux de mortalité plus élevés qu'avec les enfants ou les jeunes adultes<sup>(1)</sup>. Chez les patients âgés, des taux d'IgE spécifiques plus bas, liés à des taux bas d'IgE totales, s'observent avec des réactions cliniques sévères<sup>(15)</sup>.

##### - Sexe

Les hommes sont plus à risque de réactions anaphylactiques sévères<sup>(16)</sup>.

##### - Atopie

Chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères, la fréquence de l'atopie est identique à celle de la population générale. Par contre, l'atopie augmente la sévérité des réactions systémiques chez les apiculteurs et leurs familles<sup>(14)</sup>.

##### - Type d'hyménoptère

Les patients allergiques à l'abeille ont un plus grand risque de réactions systémiques (1,5 à 2 fois plus de risque) que ceux allergiques à la guêpe *Vespa*<sup>(1)</sup>. Mais également, le risque d'anaphylaxie grave est 3 fois plus important avec le frelon européen (*Vespa crabro*) qu'avec l'abeille ou les guêpes<sup>(14)</sup>.

##### - Intervalle entre 2 piqûres

Un intervalle court entre 2 piqûres du même insecte (2 semaines à 2 mois) est associé à un risque élevé de récurrence. Un intervalle long diminue ce risque, mais il demeure autour de 20-30 % en cas de nouvelle piqûre, même après 10 ans<sup>(7)</sup>.

##### - Sensibilisation aux venins

Chez les adultes sans histoire clinique, des tests cutanés positifs aux venins sont associés à un risque de réaction anaphylactique de 17 %, alors qu'il est de 0 % chez les patients avec tests cutanés négatifs<sup>(7)</sup>.

##### - Degré d'exposition

Chez les apiculteurs, les antécédents de réactions allergiques systémiques s'observent en cas de piqûres peu fréquentes (< 25 /an), alors qu'un nombre élevé de piqûres (> 200/an) semble induire une tolérance<sup>(14)</sup>. L'exposition professionnelle doit être prise en compte dans les indications de la désensibilisation (apiculteurs, ouvriers agricoles,...).

##### - Localisation de la piqûre

Pour certains auteurs, les piqûres à la tête et au cou induisent des réactions plus sévères que celles aux extrémités des membres<sup>(14)</sup>.

##### - Maladies cardio-vasculaires et bêtabloquants

Plus de 10 % des patients qui présentent des réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères ont des maladies cardio-vasculaires, et un tiers d'entre eux sont traités par bêtabloquants<sup>(17)</sup>.

Les maladies cardio-vasculaires pré-existantes sont des facteurs de risque de réactions anaphylactiques particulièrement sévères et parfois fatales. Les bêtabloquants cependant ne semblent pas augmenter le risque de réactions systémiques, mais peuvent augmenter leur sévérité, compte tenu également de la diminution d'efficacité de l'adrénaline chez un patient sous bêtabloquant<sup>(14)</sup>.

##### - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC représentent un facteur de risque indépendant de réaction systémique sévère après piqûres d'hyménoptères<sup>(16)</sup>, et doivent donc être évités. Cependant pour certains, il n'est pas retrouvé d'association entre la prise d'IEC et la fréquence des réactions systémiques pendant la désensibilisation<sup>(14)</sup>.

##### - Mastocytose, élévation de la tryptasémie basale

Les patients atteints de mastocytose ont un risque de présenter des réactions anaphylactiques sévères et même fatales après piqûre par un hyménoptère, particulièrement la guêpe *Vespa*<sup>(7,18)</sup>.

Chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères, sans mastocytose, des taux élevés de tryptasémie basale sont aussi associés à des risques de réactions anaphylactiques très sévères après piqûre d'hyménoptère<sup>(7)</sup>, avec une fréquence qui augmente significativement en fonction du taux de tryptase (association non linéaire)<sup>(16)</sup>. Les taux de tryptase augmentent de façon continue avec l'âge, pouvant en partie expliquer les réactions allergiques graves observées chez les personnes âgées. Ces patients devront bénéficier d'une désensibilisation très prolongée, avec une augmentation des doses de venin<sup>(19)</sup>.

En cas de mastocytose, la désensibilisation doit être prolongée à vie, mais reste néanmoins pour certains patients incomplètement efficace, ce qui justifie la prescription associée d'adrénaline auto-injectable. Elle est parfois mal tolérée, avec l'apparition répétée de réactions secondaires systémiques<sup>(2,18)</sup>.

##### - Niveau de PAF

Une étude récente a montré que le niveau de PAF (*Platelet-activating factor*) sérique et la faible activité de la PAF-acétylhydrolase (inactivant le PAF), étaient corrélés à la sévérité de la réaction anaphylactique, qu'elle soit d'origine alimentaire, médicamenteuse, ou déclenchée par une piqûre d'hyménoptère<sup>(20)</sup>.

##### - Cas des réactions biphasiques

Plusieurs facteurs de risque de réaction biphasique ont été identifiés: la rapidité d'apparition des symptômes d'anaphylaxie, le retard à l'utilisation de l'adrénaline, une première dose d'adrénaline insuffisante, la nécessité d'utilisation de fortes doses d'adrénaline, les maladies cardio-vasculaires préexistantes, et les traitements par bêtabloquants<sup>(14)</sup>.

### c) Indications/contre-indications de la désensibilisation :

#### La désensibilisation est indiquée (Tableau 1) :

- chez les patients, adultes ou enfants, ayant présenté des réactions allergiques systémiques sévères avec manifestations cardio-respiratoires, et ayant un bilan immunologique positif (tests cutanés à lecture immédiate et/ou IgE spécifiques)<sup>(2)</sup>.
- chez les patients avec des manifestations systémiques cutanéomuqueuses (urticaire, angioœdème), si ces réactions sont associées à des facteurs de risque particuliers. La détérioration de la qualité de vie des patients allergiques aux hyménoptères doit notamment être prise en compte. La qualité de vie est généralement très améliorée chez les patients désensibilisés par rapport à ceux qui n'ont que de l'adrénaline auto-injectable, comme l'a montré une étude effectuée chez des patients allergiques à la guêpe *Vespula* avec manifestations cutanées<sup>(21)</sup>.

#### La désensibilisation n'est pas indiquée :

- chez les patients ayant présenté des réactions uniquement loco-régionales. Récemment cependant, la désensibilisation a été essayée en cas de réactions locales, et l'étude montre une efficacité sur la réduction de la taille et de l'induration des réactions locales: voie sublinguale pour l'allergie à l'abeille dans une étude en double aveugle<sup>(22)</sup>, et voie sous-cutanée pour les venins de guêpe et d'abeille avec un suivi de 4 ans<sup>(23)</sup>.
- si le bilan immunologique (tests cutanés et IgE spécifiques) est négatif, même si la réaction a été sévère. Il est néanmoins nécessaire de surveiller régulièrement ces patients et de refaire un bilan immunologique quelques mois plus tard. Pour aider au diagnostic en cas de bilan immunologique classique négatif, il peut être utile de proposer un test d'activation des basophiles, plus sensible que les tests cutanés (IDR) aux venins<sup>(25)</sup>, et également de doser les allergènes recombinants.
- en cas de réaction inhabituelle, ou retardée (maladie sérique, fièvre, thrombocytopenie, vascularite, formes neuro-encéphaliques...).

#### La désensibilisation est contre-indiquée :

- d'une façon générale, en cas de déficits immunitaires graves, cancers évolutifs, maladies auto-immunes, asthme sévère non contrôlé, maladies cardio-vasculaires non équilibrées, mauvaise compliance, psychopathies sévères (mêmes contre-indications que la désensibilisation aux pneumallergènes).
- en cas de traitement par bêtabloquants; cette contre-indication est classique, mais les maladies cardio-vasculaires sont plus fréquentes que les réactions anaphylactiques, et les bêtabloquants, très efficaces, ne peuvent pas toujours être substitués sans faire prendre un risque de décompensation d'une pathologie cardio-vasculaire. Il est donc toujours nécessaire de demander en première intention au cardiologue un changement de classe thérapeutique, mais si cela n'est pas possible, et que le risque cardiaque est plus important que le risque de survenue d'une réaction secondaire à la désensibilisation, les bêtabloquants peuvent être maintenus durant la désensibilisation, sous surveillance stricte, avec monitoring de la pression artérielle et de l'électrocardiogramme pendant les phases d'augmentation de doses de venin<sup>(2)</sup>.
- en cas de grossesse; comme pour la désensibilisation aux pneumallergènes, il est préférable dans la mesure du possible de ne pas débuter une désensibilisation au cours de la grossesse, mais si la grossesse survient en cours de désensibilisation, elle pourra être poursuivie, sous réserve d'une bonne tolérance<sup>(26)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-47.
2. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-1470.
3. Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A. Ultra-rush venom immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:704-713.
4. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1226-1234.
5. Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A, Alves RR, Soares RS, Pedro E, Pereira-Barbosa M, Victorino RM, Sousa AE. Expansion of circulating Foxp3-CD25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:291-297.
6. Bussmann C, Xia J, Allam JP, Maintz L, Bieber T, Novak N. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy* 2010; 65: 1558-1565.
7. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349. Texte complet accessible en ligne sur <http://www.eaaci.net>.
8. Plewako H, Wosińska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Skov PS, Håkansson L, Rak S. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:346-353.
9. Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Bridts CH, Stevens WJ. Wasp venom immunotherapy induces a shift from IL-4-producing towards interferon-gamma-producing CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 740-746.
10. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Kay AB, Ewan PW. Interleukin-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol* 2001; 31:3704-3713.
11. Dreschler K, Bratke K, Petermann S, Bier A, Thamm P, Kuepper M, Virchow JC, Lommatzsch M. Impact of immunotherapy on blood dendritic cells in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:487-494.
12. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, Arnold A, Pfundstein G, Küchenhoff H, Ruëff F. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 643-649.
13. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 81-86.

14. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1467-1476.
15. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2011; 66: 222-228.
16. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1047-1054.
17. Muller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-610.
18. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64:1237-1245.
19. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010; 65: 919-923.
20. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, Simons FE, Simons KJ, Cass D, Yeung J. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;3: 28-35.
21. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health related quality of life of adults patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 883-889.
22. Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D, Campi P, Spadolini I, Canonica WG, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:44-48.
23. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1371-1375.
24. Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 :323-329.
25. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1730-1737.
26. Schwartz HJ, Golden DBK, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709-712.

Tableau 1. Indications de la désensibilisation

Type de réaction	Tests diagnostiques TC / IgEs	Désensibilisation
<b>Réaction locale</b>		
	positif	NON
	négatif	NON
<b>Réaction loco-régionale</b>		
	positif	NON
	négatif	NON
<b>Réaction générale</b>		
* sévère cardio-respiratoire	positif	OUI
	négatif	NON
* légère	négatif	NON
	positif	NON
A discuter uniquement SI FR et/ou altération Qualité de Vie		
<b>Réaction inhabituelle</b>		
	positif	NON
	négatif	NON

FR : facteur de risques

## 2. Choix du venin

Colette Chappard

Nous disposons de trois venins en pratique allergologique courante : abeille, guêpe *Vespula* et guêpe *Polistes*. Lorsque les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques (IgEs) ne sont positifs que pour un seul insecte, l'immunothérapie spécifique (ITS) est alors conduite avec ce seul venin.

Assez souvent la situation est moins tranchée et le choix du venin peut prêter à discussion, notamment lorsque le patient a des tests cutanés et des résultats biologiques positifs pour deux, voire trois insectes. De surcroît, il est fréquent que le patient n'ait pu identifier l'insecte piqueur. Dans tous ces cas, se pose alors la question d'une véritable double allergie ou de réactions croisées.

Différents arguments peuvent aider à la décision :

- Certains restent anecdotiques : la saison à laquelle survient la réaction à la piqûre permettrait d'orienter l'identification de l'insecte ; la *Vespula* serait plus souvent responsable lors des piqûres survenant après le printemps<sup>(1)</sup>. Mais il existe de grandes variations des facteurs écologiques locaux rendant cette approche aléatoire.
- La *Vespula* est plus agressive que la *Polistes*, et en région Nord de la France, où les *Polistes* sont peu fréquentes, un insecte identifié comme une guêpe a toutes les chances d'être une *Vespula*.
- Les tests de provocation en milieu hospitalier sont utilisés dans certains pays, mais sont considérés comme non éthiques et dangereux en France, où ils sont interdits<sup>(2-3)</sup>.
- Des tests biologiques complémentaires sont aussi à la disposition des allergologues :
  - 1) Techniques d'inhibition du RAST. Caruso et coll. montrent ainsi que sur 45 patients explorés, 31 ont une double sensibilisation liée à des allergies croisées<sup>(4)</sup>. Straumann et coll. identifient également une population réellement allergique à deux venins, et une autre population ne réagissant aux deux venins que par allergie croisée<sup>(5)</sup>. Ces techniques sont intéressantes mais coûteuses et hors nomenclature.
  - 2) Les réactions croisées entre venins peuvent être reliées à des analogies séquentielles peptidiques identifiables en laboratoire (par exemple 56 % d'homologie entre la hyaluronidase de la *Dolichovespula* et celle de l'abeille)<sup>(6)</sup>.
  - 3) Les CCD sont fréquemment retrouvés à l'origine de réactions croisées essentiellement *in vitro* et non lors des tests cutanés. Dans les glycoprotéines, il existe des déterminants carbohydrates communs retrouvés dans les venins mais aussi dans certains végétaux (graminées, arbres, latex) et certains aliments (broméline de l'ananas, peroxydase du raifort). La présence de CCD peut expliquer certaines réactions croisées<sup>(7)</sup>. Ce dosage peut aussi être complété par un test d'inhibition réciproque<sup>(7)</sup> ou un test de recapture des IgE anti CCD avant l'inhibition<sup>(3)</sup>.
  - 4) Récemment, des dosages d'IgE spécifiques ont été développés pour les principaux allergènes moléculaires: rVes v 5 (antigène 5) et rVes v 1 pour la guêpe *Vespula*, rPol d 5 (antigène 5) pour la guêpe *Polistes*, et rApi m 1 (phospholipase A2) pour l'abeille.

En pratique quel venin sera sélectionné pour la désensibilisation ? (Tableau 1)

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

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

**Hyménoptère identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins :** désensibilisation uniquement vis-à-vis du venin de l'insecte identifié. Dans le cas particulier d'une piqûre de guêpe, il est indiqué dans les régions du Sud de la France de faire une double désensibilisation *Vespula* et *Polistes* quand le bilan biologique est positif pour les 2 insectes.

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

**Hyménoptère non identifié, tests cutanés et/ou IgEs positifs à plusieurs venins :** en principe désensibilisation vis-à-vis de l'ensemble des venins pour lesquels le patient a un bilan biologique positif. Une aide au diagnostic peut parfois être apportée par un test d'inhibition du RAST, ou par un test d'activation des basophiles. Malheureusement ces tests ne sont disponibles que dans de rares centres, et ne pourront être réalisés qu'exceptionnellement. Le dosage plus facile des IgGs, à condition qu'il soit demandé dans le mois qui suit la piqûre, peut orienter vers un insecte particulier si le taux est élevé pour celui-ci. C'est la seule indication actuelle du dosage des IgGs (8).

**Hyménoptère identifié comme un frelon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à la *Vespula* :** pas de désensibilisation spécifique possible vis-à-vis du frelon car il n'existe pas d'extrait de *Vespa crabro*. Indication d'une désensibilisation avec le venin de *Vespula* du fait d'importantes réactions croisées entre ces deux venins.

**Hyménoptère identifié comme un bourdon, tests cutanés et/ou IgEs positifs à l'abeille :** désensibilisation possible au venin d'abeille.

En cas d'allergie aux venins de frelon et de bourdon, même si une désensibilisation respectivement avec les venins de *Vespula* et d'abeille a été initiée, la prescription d'adrénaline auto-injectable est conseillée car la protection n'est pas toujours suffisante.

Cas particuliers :

### 1. Les bourdons (genre *Bombus*)

Les bourdons sont peu fréquemment inducteurs de réactions anaphylactiques, et quand ils sont en cause, ils le sont pratiquement toujours en contexte professionnel (9-12) lors du travail en serres. Ils appartiennent comme les abeilles à la famille des *apidae* mais la communauté allergénique ne semble pas parfaite.

En France il n'existe pas d'extrait allergénique pour le bourdon et l'ITS peut être effectuée avec le venin d'abeille si la sensibilisation croisée au venin d'abeille est démontrée.

Les résultats de l'ITS abeille en cas d'allergie au bourdon sont disparates. Hoffman<sup>(11)</sup> considère que les allergènes (phospholipase, hyaluronidase et phosphatase) sont proches et Kochuyt<sup>(9)</sup> que l'ITS abeille est efficace. Toutefois Stern<sup>(12)</sup> rapporte 2 cas d'allergie au bourdon désensibilisés avec du venin d'abeille sans succès chez qui l'ITS au bourdon (extrait ALK Benelux) permit d'obtenir un excellent résultat.

Il existe deux tableaux cliniques :

- soit une allergie au bourdon consécutive à une sensibilisation primaire à l'abeille, allergie impliquant probablement des allergènes communs abeille et bourdon, d'où une désensibilisation efficace avec le venin d'abeille;
- soit une sensibilisation primaire par piqûre de bourdon, le plus souvent par exposition professionnelle, avec sensibilisation possible à des allergènes propres du bourdon, expliquant des cas d'échecs de la désensibilisation avec le venin d'abeille.

## 2. Le problème des *Polistes* européennes (Tableau 2)

Il existe une grande variété de guêpes *Polistes*, avec des espèces européennes (*P. dominulus*, *P. gallicus*, *P. nymphus*) et des espèces américaines (*P. annularis*, *P. apachus*, *P. exclamans*, *P. fustacus*, *P. metricus*).

En France les extraits allergéniques commercialisés depuis 1996 correspondent à un mélange de *Polistes* américaines. En 2012, la situation est donc la suivante :

- Depuis 2006, on peut doser les IgE spécifiques à la poliste européenne (*Polistes dominulus* – CAP i77), tandis que le dosage IgE des polistes américaines existait déjà depuis longtemps (mélange de *polistes* américaines – CAP i4).
- Les tests cutanés ne peuvent être effectués qu'avec l'extrait de polistes américaines.
- De même l'ITS est nécessairement effectuée avec le mélange de polistes américaines. Cette pratique est basée sur l'hypothèse hautement probable que l'allergénicité croisée entre les espèces européennes et américaines est grande mais il n'y pas de travaux le démontrant clairement. D'ailleurs, Bonnadonna<sup>(13)</sup> en Italie rapporte en 2007 le cas d'une patiente désensibilisée à la poliste américaine sans succès alors que l'ITS convertie en poliste européenne fut une réussite, ce qui amène à envisager que la poliste américaine ne correspond pas parfaitement dans tous les cas à l'allergénicité de la poliste européenne.

Tableau 1. Sélection des venins pour la désensibilisation

Hyménoptère identifié	TC et/ou IgEs positif	Désensibilisation vis-à-vis de l'hyménoptère reconnu
Hyménoptère identifié	TC et/ou IgEs positif à abeille + guêpe	Désensibilisation uniquement vis-à-vis de l'hyménoptère reconnu
Hyménoptère identifié comme guêpe	TC et/ou IgEs positif à la <i>Vespula</i> et <i>Poliste</i>	Double désensibilisation si habitation dans le sud de la France (Intérêt du RAST inhibition / IgGs pour choix venin)
Identification incertaine	TC et/ou IgEs abeille / guêpe	Désensibilisations abeille - guêpe (intérêt RAST-inhibition / TAB / IgGs pour choix venin)
Frelon reconnu	TC et/ou IgEs ⊕ <i>Vespula</i>	Désensibilisation <i>Vespula</i> possible
Bourdon reconnu	TC et/ou IgEs abeille	Désensibilisation abeille possible

Tableau 2. Guêpe *Polistes* : les extraits allergéniques disponibles en France en 2011

	IgE spécifiques Phadia®	Extrait tests cutanés	Extrait ITS
<i>Polistes</i> américaines	Mélange i4	Mélange ( <i>P. annularis</i> ; <i>Papachus P. exclamans</i> , <i>P. fustacus P. metricus</i> )	Mélange ( <i>P. annularis</i> ; <i>Papachus P. exclamans</i> , <i>P. fustacus P. metricus</i> )
<i>Polistes</i> européennes	<i>P. dominulus</i> i77 Disponible depuis 2006	Non disponible	Non disponible

## RÉFÉRENCES

1. Perez Pimiento AJ, Vasquez Bautista AA, Prieto Lastra L, Rodriguez Cabrerros MI, Garcia Cubero A, Calvo Manuel E. Hypersensitivity to *Vespula* and *Polistes*: can we tell the primary sensitization from the clinical history? *Allergol Immunopathol* 2007;35:225-227.
2. Blaauw PJ, Smithuis OL, Elbers AR. The value of an in-hospital insect sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:39-47.
3. Lavaud F, Perotin JM, Fontaine JF. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères : comment faire la différence ? *Rev Fr Allergol* 2010;50:132-136.
4. Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, Manfredi M, Dama A, Schiappoli M, Rizzotti P, Senna G, Passalacqua G. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy* 2007;62:561-564.
5. Straumann F, Bucher C, Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:268-274.
6. Lu G, Kochoumian L, King TP. Sequence identity and antigenic cross-reactivity of white face hornet venom allergen, also a hyaluronidase, with other proteins. *J Biol Chem* 1995;270:4457-4465.
7. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hubsch-Muller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006;61:1220-1229.
8. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349. Texte complet accessible en ligne sur <http://www.eaaci.net>.
9. Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:190-5.
10. Josef P. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:878.
11. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ;97:812-21.
12. Stern A, Müllner G, Wüthrich B. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000;55:88-91.
13. Bonadonna P, Caruso B, Labardi D, Dama A, Senna G, Passalacqua G. Treatment with American *Polistes* venom in an Italian patient allergic to European *Polistes*. *Allergy* 2007;62:966-7.

## 3. Protocoles : mise en route, entretien

Joëlle Birnbaum, Marie-Thérèse Guinépain

### a) Historique de l'immunothérapie spécifique (ITS) aux hyménoptères

La sévérité des réactions a conduit aux premiers essais de désensibilisation dans les années 1930, d'abord par scarification, puis par injection sous-cutanée d'extrait de corps totaux jusqu'aux années 1975. Des échecs de cette désensibilisation ont conduit à la première étude en double aveugle contre placebo comparant les désensibilisations avec les extraits de corps totaux et avec les venins. Les résultats ont montré l'efficacité de la désensibilisation avec les venins alors que les désensibilisations avec les extraits de corps totaux donnaient des résultats identiques aux désensibilisations par placebo<sup>(1)</sup>.

De nombreuses études ultérieures ont démontré l'efficacité de l'ITS avec le venin, et la diminution des réactions lors de re-piqûres sous ITS.

### b) Protocoles

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été proposés depuis 1978. L'efficacité clinique n'est pas dépendante du protocole utilisé pour la mise en route mais uniquement de la dose de rappel atteinte. Ainsi se sont succédés différents protocoles :

- Protocoles lents où plusieurs semaines sont nécessaires pour atteindre la dose de rappel.
- Protocoles rush où la dose de rappel est atteinte en quelques jours (Tableau 1)<sup>(2)</sup>.
- Protocoles ultra-rush où la dose de rappel (= dose cumulée) est atteinte en quelques heures et dont voici quelques exemples :
  - en 6 heures<sup>(3)</sup> :  
0,00001 / 0,0001 / 0,001 / 0,01 / 0,1 / 0,5 / 1 / 5 / 10 / 20 / 30 / 60 / 100 µg (dose cumulée 226,6 µg)
  - en 2 heures 30 minutes<sup>(4)</sup> :  
0,1 / 1 / 5 / 10 / 20 µg (dose cumulée 36,1 µg)
  - en 1 heure 30 minutes<sup>(5)</sup> :  
0,05 / 0,1 / 0,2 / 0,4 / 0,8 / 2 / 5 / 10 / 20 / 20 µg (dose cumulée 58,55 µg)
  - en 3 heures 30 minutes (Tableau 2)<sup>(6)</sup> :  
0,1 / 1 / 10 / 20 / 30 / 40 µg (dose cumulée 101,1 µg)

Actuellement la faveur va aux protocoles accélérés sur quelques heures. Le protocole en 3 h 30 est maintenant largement admis au niveau national et européen. Il est identique, qu'il s'agisse d'un enfant (quel que soit l'âge) ou d'un adulte<sup>(7)</sup>. Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 101,1 µg en 6 injections; puis au jour 15, 100 µg en 2 injections de 50µg; enfin au jour 45 une seule injection de 100 µg.

Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les 6 semaines de la 2e jusqu'à la 5e année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de 5 ans, les rappels sont en général effectués toutes les 8 semaines<sup>(8)</sup>. L'espacement des rappels à 3 mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation, avec pendant la désensibilisation et à l'arrêt de la désensibilisation un risque augmenté de récives; on rapporte une augmentation des réactions secondaires pendant l'espacement des doses, et chez un certain nombre de patients, le passage de deux à trois mois entre les injections ne peut être atteint<sup>(9)</sup>.

La dose de rappel est de 100 µg pour la majorité des patients. Elle ne doit pas être inférieure à cette dose, car dans ce cas l'efficacité de la désensibilisation est moins bonne. Des travaux récents montrent toutefois une bonne efficacité d'un traitement d'entretien avec 50 µg chez les enfants, mais ceci reste à confirmer (10). Dans certaines situations cliniques (exposition importante, allergie au frelon, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation), les rappels doivent être de 200 µg (11). L'exposition importante concerne notamment les professions à risque de piqûre, mais aussi les apiculteurs amateurs, pour lesquels plusieurs auteurs proposent également une dose de rappel de 200 µg. De même, il est conseillé de faire des rappels à 200 µg mensuellement chez les patients présentant une mastocytose associée, ou une tryptasémie de base élevée (12).

### c) Initiation du traitement et entretien

La mise en route de la désensibilisation, c'est à dire la phase de progression des doses de venin injectées, se fait en milieu hospitalier spécialisé, par un médecin formé à la pratique de l'ITS ou sous son contrôle immédiat. Le patient est à jeun ou non, on place une perfusion veineuse de sécurité – sérum glucosé ou une solution similaire type Bionolyte® (glucose et ions) – et le pouls et la tension artérielle sont pris avant chaque injection. En cas de réaction systémique, les injections de venin sont arrêtées pour la séance en cours et le patient est reconvoqué une semaine plus tard, pour reprendre sa désensibilisation selon un protocole plus lent (voir chapitre « réactions secondaires » ci-dessous).

La première dose mensuelle de rappel à dose pleine est toujours faite sous surveillance en milieu hospitalier. Par la suite, les injections de rappel seront faites le plus souvent en cabinet de ville, de préférence par l'allergologue. Il faut toujours rappeler au médecin en charge de cette désensibilisation que le patient doit rester 30 minutes sous surveillance médicale, que les bêtabloquants sont de principe contre-indiqués (sauf exceptions: voir chapitre correspondant), et que l'adrénaline est indispensable à son cabinet, et ce durant toute la durée de la désensibilisation.

## RÉFÉRENCES

1. Hunt KJ, Valentine M, Sobtoka AK, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *New Engl J Med* 1978;299:157-161.
2. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-535.
3. Van der Zwan JC, Flintermann J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Br Med J* 1983;287:1329-1331.
4. Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. Safety of venom immunotherapy administered by cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1198-1199.
5. Bernstein AJ, Kagen SI, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:423-442.
6. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226-30.
7. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med* 2004;351:707-9.

8. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
9. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:902-6.
10. Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:393-7.
11. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-32.
12. Rueff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1047-1054.

Tableau 1. Exemple d'un protocole de désensibilisation en rush.

Jour 1 : 10-4 / 10-3 / 10-2 / 0,1 / 0,2 / 0,4 / 0,8 / 1 µg

Jour 2 : 0,1 / 1 / 2 / 4 / 8 / 10 / 20 / 40 / 50 µg

Jour 3 : 10 / 50 / 80 / 100 µg

Jour 4 : 100 µg

Tableau 2. Protocole de désensibilisation ultra-rush en 3 h 30<sup>(6)</sup>.

	Temps	Venin injecté (µg)
Jour 1 :	0h	0,1
	0h30	1
	1h	10
	1h30	20
	2h30	30
	3h30	40
Jour 15 :	0h	50
	0h30	50
Jour 45 :	une injection de 100 µg	
Mensuel :	une injection de 100 µg	

#### 4. Réactions secondaires: fréquence, modifications du protocole

Joëlle Birnbaum

La désensibilisation est habituellement bien tolérée mais au prix de réactions locales ou loco-régionales quasi systématiques à type d'œdème inflammatoire de la zone des injections, persistant de quelques heures à quelques jours.

Quel que soit le protocole de désensibilisation utilisé, un certain nombre de réactions secondaires systémiques sont rapportées. Dans une étude européenne, on note des réactions systémiques plus fréquentes si le patient est désensibilisé au venin d'abeille, s'il est de sexe féminin et lors de la progression des doses (20 % *versus* 1,9 % de réactions observées lors des doses de rappels mensuelles)<sup>(1)</sup>. Avec le protocole ultra-rush en 3h30, l'allergie au venin d'abeille, la phase d'augmentation des doses de venins, la sévérité de la réaction initiale, sont des facteurs de risque d'une mauvaise tolérance de la désensibilisation<sup>(2)</sup>.

La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses et augmenterait l'efficacité de la désensibilisation<sup>(3)</sup>. Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique *per os* 24 à 48 h avant la désensibilisation et de le poursuivre pendant 2 à 3 jours<sup>(4)</sup>.

L'efficacité d'une prémédication par corticostéroïdes dans la désensibilisation aux hyménoptères n'a jamais été étudiée. Mais elle ne fait pas partie des recommandations et n'est pas conseillée si on se réfère aux recommandations des hypersensibilités médicamenteuses ou à la prévention de l'anaphylaxie. Elle sera utilisée dans le traitement de l'anaphylaxie induite par la désensibilisation aux venins pour prévenir une réaction secondaire à rebond<sup>(5)</sup>.

La survenue d'une réaction systémique lors de la mise en route de la désensibilisation implique une modification du protocole. Il n'y a pas de consensus sur la manière de poursuivre cette désensibilisation si ce n'est sur la nécessité d'arriver à une dose de rappel qui ne sera plus de 100 µg mais de 200 µg mensuels<sup>(4)</sup>. Il ne faut en aucun cas diminuer la dose de rappel, mais au contraire l'augmenter sinon la désensibilisation serait inefficace<sup>(6)</sup>. La manière de poursuivre la désensibilisation dépendra du médecin en charge du patient. La modification du protocole doit se faire en ayant à l'esprit que la dose cumulée de venin injecté doit toujours être supérieure à la dose cumulée de la précédente séance. Ce raisonnement impliquera la répétition de doses plus faibles mais bien tolérées par le patient. Si un patient chez qui on a mis en route un ultra-rush présente à la quatrième injection de 20 µg une réaction systémique, on arrête la désensibilisation et on le reconvoque, généralement la semaine suivante. A sa première séance, il a reçu la dose cumulée de venin de 31,1 µg (protocole en 3h30). Le protocole proposé devra donc dépasser cette dose de 31,1 µg en évitant d'entraîner une nouvelle réaction secondaire. On pourra ainsi faire: 5 µg à répéter 4 fois, puis 10 µg à répéter 3 fois, soit une dose cumulée de 50 µg. On augmente ainsi à chaque séance la dose cumulée, élément essentiel pour entraîner une réponse immunologique protectrice. Généralement, les séances de désensibilisation seront hebdomadaires dans un premier temps, puis espacées à une séance toutes les 2 puis 3 et 4 semaines au fur et à mesure que la dose cumulée s'approchera des 200 µg mensuels, l'ensemble de la progression pouvant prendre plusieurs mois.

Pour un nombre faible de patients, il est impossible d'augmenter les doses de venins sans entraîner des réactions secondaires. Pour ce sous-groupe de patients, il a été proposé un traitement préventif par anti-IgE (omalizumab). A ce jour, seulement une dizaine de cas ont été rapportés. Ce traitement peut être efficace et permettre au patient d'atteindre la dose de rappel de 200 µg. Mais plusieurs questions restent non résolues, notamment: combien de temps avant l'injection doit-il être administré ? à quelle dose ? quelle doit être la durée de ce traitement préventif ?<sup>(7)</sup>. Il n'existe en effet pas de critère qui permettent de dire qu'il n'est plus nécessaire et peut être arrêté sans risque<sup>(8)</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:1005-1010.
2. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:58-64.
3. Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-86.
4. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349. Texte complet accessible en ligne sur <http://www.eaaci.net>.
5. Simons FER, Ledit RF, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-593.
6. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-1032.
7. Bilò BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011;3:229-46.
8. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:225-229.

### 5. Durée et efficacité de la désensibilisation

Colette Chappard

La durée de la désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS) doit être d'au moins 5 ans, plus efficace que 3 ans; elle peut alors être arrêtée dans la majorité des cas<sup>(1-3)</sup>. Chez certains patients, l'ITS pourra ou devra être poursuivie plus longtemps, voire à vie.

L'accord est unanime pour arrêter l'ITS lorsque les tests cutanés et biologiques (IgEs) se sont négativés<sup>(3, 4)</sup>. Il est donc recommandé de contrôler les tests cutanés et biologiques cinq ans après le début de l'ITS avant de décider de son arrêt. Toutefois, des tests cutanés et/ou biologiques qui restent positifs ne signifient pas que le patient n'est pas protégé, et inversement il y a de (rares) cas de récurrence de réaction systémique malgré des tests cutanés négativés<sup>(3)</sup>. La décision d'arrêter l'ITS repose donc sur un faisceau d'arguments, et doit être prise par un allergologue formé dans ce domaine.

Le risque global de réaction à une piqûre d'hyménoptère après 5 ans d'ITS est de l'ordre de 5 à 10 %, tous âges confondus, mais il est moindre chez les enfants que chez les adultes.

Chez les enfants, sur une grande série publiée en 2004 par Golden<sup>(5)</sup>, le risque de réactions générales en cas de nouvelle piqûre est très significativement diminué jusque 10 à 20 ans après l'arrêt d'une ITS dont la durée moyenne avait été de 3,5 ans : 3 % de risque chez les enfants traités vs 17 % chez les enfants non traités par ITS. Dans le sous-groupe des enfants qui avaient présenté une réaction systémique modérée à sévère avant l'ITS, le bénéfice est encore plus élevé (seulement 5 % de réactions systémiques lors de repiqûres après l'arrêt de l'ITS vs 32 % chez les enfants non traités), tandis que chez les enfants qui n'avaient présenté qu'une réaction systémique légère avant ITS, aucun des enfants traités n'a présenté de réaction systémique, vs 13 % des enfants non traités, dont aucun n'a cependant présenté de réaction sévère (cette différence n'était quant à elle pas significative vu les effectifs relativement faibles).

Chez les adultes, le bénéfice après arrêt de l'ITS est inférieur à celui de l'enfant, il est estimé à 5 à 15 % de risque de réaction systémique; la même équipe rapporte 14 % de récurrence après 5 à 10 ans d'arrêt de l'ITS, et ce pourcentage ne semble pas diminuer avec les années ; certains sujets ont même eu des réactions systémiques alors que leurs tests cutanés s'étaient négativés<sup>(6)</sup>.

En cas de persistance de tests fortement positifs, il est recommandé de poursuivre pour quelques années supplémentaires, et parfois à vie en cas de réactions cliniques initialement sévères (réaction de grade 3 ou 4)<sup>(4)</sup>.

Enfin, pour Cavallucci et coll., les rechutes après ITS surviendraient surtout chez les patients ayant une profession à risque comme les apiculteurs, les agriculteurs et les pompiers<sup>(7)</sup>. Dans ces cas, ils proposent une ITS à vie, en espaçant les injections à trois mois pour une meilleure observance du traitement.

Les facteurs reconnus comme facteurs de risque de récurrence sont : l'allergie chez l'adulte (pathologies cardio-vasculaires associées), l'allergie au venin d'abeille (profession exposée), une réaction initiale sévère (grades 3 et 4), une mauvaise tolérance de l'ITS ou l'apparition d'une réaction générale à une piqûre sous ITS (patients avec des rappels à 200 µg), la mastocytose ou un taux élevé de tryptase sérique basale, et la persistance d'une forte sensibilité cutanée et/ou sérique (identique au bilan initial). Ces facteurs doivent être discutés lors de la décision d'arrêt de l'ITS.

Les facteurs qui n'influencent pas l'arrêt de l'ITS sont le sexe, le terrain atopique, et la persistance d'une sensibilisation dans la mesure où elle a diminué par rapport au bilan initial. La diminution de la positivité des tests cutanés et des IgEs est un élément en faveur de l'arrêt de l'ITS (voir Tableau 1).

En conclusion, pour de nombreux patients, l'ITS peut être arrêtée au bout de 5 ans. Dans tous les cas, s'il persiste à l'arrêt un bilan cutané et/ou sanguin positif, la prescription d'adrénaline auto-injectable est nécessaire<sup>(3)</sup>.

**Tableau 1.** Facteurs de risque de récurrence à l'arrêt de l'ITS**Risque plus élevé si :**

- adultes vs enfants
- patients allergiques à l'abeille vs guêpe
- patients avec réaction systémique initiale sévère vs légère à modérée
- patients avec réaction systémique pendant ITS, aux injections ou à des repiquères
- ITS pendant 3 ans vs 5 ans ou plus
- tryptase de base élevée
- mastocytose
- sensibilité cutanée (ou sérique) élevée persistante

**Risque non influencé par :**

- sexe
- atopie
- taux absolu d'IgEs

**RÉFÉRENCES**

1. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305.
2. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-612.
3. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:852-4.e1-23.
4. Reisman RE: Stinging insect allergy. *Med Clin North Am* 1992;76:883-94.
5. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with or without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668-674.
6. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385-90.
7. Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M, Incorvaia C, Schiavone C, Ballone E, Di Gioacchino M. Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:63-68.

**C. AUTRES IMMUNOTHÉRAPIES** Martine Drouet

D'autres insectes hyménoptères ou diptères peuvent induire des réactions allergiques IgE-dépendantes sévères susceptibles de relever d'une indication d'ITS. Pour certains d'entre eux les extraits allergéniques sont disponibles sous forme de corps totaux (fourmis rouges – moustique). Pour d'autres, il existe des extraits allergéniques proches permettant une alternative (poliste – bourdons). Enfin faute d'extraits allergéniques, la situation est plus délicate pour une dernière catégorie (taons et parfois bourdons).

**1. Les fourmis rouges (*Fire Ant des anglo-saxons*)<sup>(1-14)</sup>**

Elles appartiennent à l'ordre des hyménoptères, à la famille des *Formicidae* et au genre *Solenopsis*.

Ces fourmis initialement originaires d'Amérique du Sud sévissent actuellement dans le sud des Etats-Unis, en Australie, à Taiwan, aux Philippines et dans le sud de la Chine. L'élargissement de leur territoire leur vaut le nom de « *Imported Fire Ant* » (IFA).

Dans ces contrées, l'ITS aux IFA est souvent proposée et effectuée avec un extrait allergénique de corps totaux, « standardisé » en poids/volume<sup>(1-14)</sup>. L'ITS est réalisée par voie sous-cutanée selon un protocole classique ou accéléré<sup>(5, 9, 10, 12)</sup>. Les protocoles semblent peu standardisés<sup>(10)</sup> dans la pratique allergologique. Forester<sup>(7)</sup> ne trouve pas de différence d'effet protecteur selon que l'ITS a duré plus de 3 ans ou moins de 3 ans et postule un effet rémanent identique dans ces 2 situations. Cette ITS peut être effectuée avec sécurité chez le jeune enfant<sup>(9)</sup>. Les réactions syndromiques sont possibles mais rares et la prémédication de principe aurait peu d'intérêt<sup>(5)</sup>. L'efficacité semble réelle malgré la présentation « corps totaux ». Certains auteurs<sup>(6)</sup> déplorent toutefois l'absence de commercialisation de venins purifiés qui est due au faible marché représenté par cette allergie.

Aux Etats-Unis, Rans<sup>(13)</sup> en 2009 a montré qu'en cas d'ITS multiples, les injections ne devaient pas mélanger les IFA avec les pollens de phléole sous peine de perte d'activité de ces pollens. En revanche le même auteur stipule qu'il n'y a pas de risque à mélanger l'extrait IFA avec des acariens, ou du poil de chat ou de l'ambrosie. Ce genre d'étude pourtant récente peut sembler anachronique pour des allergologues européens pour qui la pratique des mélanges a en principe cessé depuis un bon nombre d'années.

D'autres fourmis que le genre *Solenopsis*, telles les *Pachycondyla senaarensis*, *Pachycondyla chinensis* ou *Myrmecia pilosula*<sup>(8)</sup> sont également susceptibles d'induire des réactions allergiques violentes. En Corée où sévit l'espèce *Pachycondyla*, l'allergie croisée avec les IFA a été étudiée : les expériences d'inhibition des IgE et les immunoblots n'ont pas apporté la preuve d'une allergie croisée et l'ITS aux IFA n'est donc pas retenue comme solution thérapeutique adaptée pour les patients allergiques à *Pachycondyla*.

En France, nous n'avons aucune pratique de l'ITS aux fourmis rouges faute d'exposition à cet insecte. Les extraits allergéniques n'y sont donc pas disponibles.

## 2. Les Taons<sup>(15-25)</sup>

Les taons, du genre *Tabanus*, sont des insectes diptères de la famille des *Tabanidae*.

Dès 1996, Freye<sup>(15)</sup> montrait que l'association Hyménoptère et diptère (en l'occurrence taon) n'était pas rare.

En 1999, Sabbah<sup>(16)</sup> évoquait à propos de 2 cas le syndrome guêpe-moustique et supposait que la hyaluronidase pouvait être l'allergène croisant. Un an plus tard, la même équipe<sup>(17)</sup> évoquait que le taon pouvait être inclus dans cette probable allergie croisée à partir du cas d'un patient déjà décrit dans le syndrome guêpe-moustique et qui avait présenté un accident sévère après morsure de taon. A la même époque Martinez<sup>(18)</sup> évoquait une possible allergie croisée entre arthropodes (taon, moustique, tique et puce).

Quercia<sup>(19-20)</sup> confirme cette association d'allergie à la guêpe et au taon qui a été définie par l'appellation syndrome guêpe-taon.

Tout récemment Ma et son équipe ont identifié 2 allergènes pouvant être le support de cette association<sup>(21)</sup> : un antigène du groupe 5 et la hyaluronidase, qui étaient reconnus par les sérums de patients allergiques à la guêpe.

L'ITS à l'aide d'extraits de corps totaux a pu être effectuée en France jusqu'en 2006. Depuis cette date, ces extraits ont été supprimés comme de nombreux autres allergènes qui n'étaient pas conformes à une sécurité sanitaire maximale.

## 3. Les moustiques<sup>(22-32)</sup>

Dès 1967 Killby<sup>(22)</sup> rapportait les premiers cas d'allergie au moustique. Les premières tentatives d'ITS au moustique sont citées par Benaim<sup>(23)</sup> en 1990 pour des enfants présentant des réactions locales étendues et prolongées. L'ITS à l'aide d'extrait de corps totaux a été pratiquée ensuite par diverses équipes dans de rares cas de réactions anaphylactiques<sup>(24-26)</sup> voire pour de violentes réactions locales tardives<sup>(26)</sup> avec un résultat estimé très satisfaisant par les divers auteurs.

Les allergènes sont présents dans la salive des moustiques et sont actuellement bien identifiés pour certains d'entre eux (voir chapitre III). Simons<sup>(27)</sup> cite 3 allergènes qui semblent dominants: Aed a 1 (68kD), Aed a 2 (37kD) et Aed a 3 (30kD) isolés à partir d'*Aedes aegypti*. Ces allergènes semblent croiser avec les autres espèces.

Les critiques à l'égard de l'ITS sont néanmoins nombreuses et fondées sur la vaste hétérogénéité des allergènes présents dans la salive de l'insecte<sup>(26, 28, 29)</sup>, et le défaut de standardisation<sup>(30)</sup>. Néanmoins la pratique de l'ITS aux corps totaux de moustique persiste et malgré l'imperfection des extraits allergéniques, sa légitimité semble défendable du fait des résultats obtenus.

De façon plus anecdotique et plus surprenante, l'équipe de Srivastava<sup>(31)</sup> en Inde a réalisé récemment une étude en double aveugle portant sur l'ITS au moustique (*Culex quinquefasciatus*) chez des patients avec allergie respiratoire (rhinite ou asthme) où ces insectes joueraient le rôle de pneumallergènes. Il conclut à une amélioration significative du groupe traité qui présente par ailleurs une élévation franche des IgG4 spécifiques. Cette même équipe<sup>(32)</sup> poursuit l'expérience en comparant des ITS à un seul insecte (soit moustique, soit mouche, soit blatte) à des ITS à des mélanges d'insectes (2 ou 3 insectes) dans cette même indication d'allergie respiratoire toujours *versus* placebo. Les conclusions sont en faveur de l'efficacité de l'ITS insectes sans différence significative entre mono ITS ou poly ITS.

## RÉFÉRENCES

1. Triplett RF. Sensitivity to the imported fire ant: successful treatment with immunotherapy. *South Med J* 1973;66:477-480.
2. Freeman TM, Hylander R, Ortiz A, Martin ME. Imported fire ant immunotherapy: effectiveness of whole body extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:210-215.
3. Stafford CT. Hypersensitivity to fire ant venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:87-95.
4. Yun YY, Ko SH, Park JW, Hong CS. Anaphylaxis to venom of the *Pachycondyla* species ant. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:879-882.
5. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman TM. Safety and efficacy of an imported fire ant rush immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:556-562.
6. Brown SG, Heddle RJ. Prevention of anaphylaxis with ant venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:511-516.
7. Forester JP, Johnson TL, Arora R, Quinn JM. Systemic reaction rates to field stings among imported fire ant-sensitive patients receiving >3 years of immunotherapy versus <3 years of immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:485-488.
8. Wiese MD, Brown SGA, Chataway TK, Davies NW, Milne RW, Aulfrey SJ, Heddle RJ. *Myrmecia pilosula* (Jack Jumper) ant venom: identification of allergens and revised nomenclature *Allergy* 2007;62:437-443.
9. Judd CA, Parker AL, Meier EA, Tankersley MS. Successful administration of a 1-day imported fire ant rush immunotherapy protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:311-315.
10. Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, Tankersley MS. Imported fire ant hypersensitivity: a 1-day rush immunotherapy schedule without premedication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:535-536.
11. Haymore BR, McCoy RL, Nelson MR. Imported fire ant immunotherapy prescribing patterns in a large health care system during a 17-year period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:422-425.
12. Letz AG, Quinn JM. Frequency of imported fire ant stings in patients receiving immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:303-307.
13. Rans TS, Hrabak TM, Whisman BA, Grier TJ, LeFevre DM, Kwon PO, Tankersley MS. Compatibility of imported fire ant whole body extract with cat, ragweed, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and timothy grass allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:57-61.
14. La Shell MS, Calabria CW, Quinn JM. Imported fire ant field reaction and immunotherapy safety characteristics: the IFACS study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1294-1299.
15. Freye HB, Litwin C. Coexistent anaphylaxis to Diptera and Hymenoptera. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:270-272.
16. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp/mosquito syndrome. *Allerg Immunol* 1999;31:175-184.

17. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp-mosquito syndrome: extension of cross-allergenicity to the horsefly. *Allerg Immunol* 2000;32:16-19.
18. Martínez-Molero MI. Round Table: Urticaria caused by arthropod bites and stings (excluding Hymenoptera). *Allergol Immunopathol* 1999; 27:96-104.
19. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61-63.
20. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. A case of anaphylaxis: horse-fly or hymenoptera sting? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:152-154.
21. Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, Yang X, Yang H, Xu X, Lin D, Lai R. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, *Tabanus yao*. *Allergy* 2011;66:101-109.
22. Killby VA, Silverman PH. Hypersensitive reactions in man to specific mosquito bites. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16:374-380.
23. Benaim-Pinto C, Fassrainer A. Intradermal immunotherapy in children with severe skin inflammatory reactions to *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* mosquito bites. *Int J Dermatol* 1990;29:600-601.
24. McCormack DR, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39-44.
25. Hassoun S, Drouet M, Sabbah A. Anaphylaxis caused by a mosquito: 2 case reports. *Allerg Immunol* 1999;31:285-287.
26. Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergen-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.
27. Simons FE, Peng Z. Mosquito allergy: recombinant mosquito salivary antigens for new diagnostic tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:403-405.
28. Penneys NS, Nayar JK, Bernstein H, Knight JW, Leonardi C. Mosquito salivary gland antigens identified by circulating human antibodies. *Arch Dermatol* 1989;125:219-222.
29. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:350-354.
30. Peng Z, Simons FE. Comparison of proteins, IgE, and IgG binding antigens, and skin reactivity in commercial and laboratory-made mosquito extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:371-376.
31. Srivastava D, Singh BP, Sudha VT, Arora N, Gaur SN. Immunotherapy with mosquito (*Culex quinquefasciatus*) extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:273-280.
32. Srivastava D, Singh BP, Arora N, Gaur SN. Clinico-immunologic study on immunotherapy with mixed and single insect allergens. *J Clin Immunol* 2009;29:665-673.

## » PRÉVENTION DES PIQÛRES ET MORSURES DE DIPTÈRES

Nicolas Hutt, François Lavaud



### A. QUELQUES NOTIONS DE BIOLOGIE DU MOUSTIQUE

1. Biotope et circonstances des piqûres
2. Système de repérage des hôtes
3. Facteurs attractifs favorisant la piqûre et population à risque

### B. CONDITIONS DE PIQÛRE DES AUTRES DIPTÈRES

### C. LUTTE CONTRE LES MOUSTIQUES

### D. MESURES D'ÉVICTION

### E. RÉPULSIFS ORAUX

### F. RÉPULSIFS CORPORELS

1. Les molécules disponibles
2. Utilisation raisonnée des répulsifs et précautions d'emploi

Les moustiques, mais aussi d'autres diptères piqueurs ou mordeurs selon la morphologie de leurs pièces buccales (phlébotomes, taons, simulies, glossines...), dont la biologie de la reproduction impose aux femelles l'ingestion de sang, sont à l'origine dans de nombreuses parties du monde de la transmission de maladies variées : paludisme, dengue, leishmaniose, onchocercose, maladie du sommeil, chikungunya... La prévention des piqûres représente ainsi dans ces régions un enjeu majeur de santé publique.

Dans les pays du Nord, Europe septentrionale, nord du continent américain, Sibérie notamment, le problème n'est pas celui de la transmission des maladies mais des réactions cutanées plus ou moins marquées en rapport avec la pullulation estivale des insectes. En effet tous territoires confondus, on estime que plusieurs millions de personnes seraient journellement piqués par des moustiques.

Les réactions aux piqûres de moustiques, de taons, et plus généralement de diptères hématophages, sont la plupart du temps bénignes, mais chez les sujets sensibilisés elles peuvent être à l'origine de manifestations cliniques marquées, soit par l'intensité de la réaction locale ou loco-régionale associant diversement prurit, œdème, impotence fonctionnelle voire réaction bulleuse, soit par la durée des symptômes. Une étude faite sur des donneurs de sang recense 18 % d'adultes sensibilisés à la salive de moustiques dans une zone infestée<sup>(1)</sup>. En l'absence d'immunothérapie efficace, le traitement de ces manifestations cliniques repose essentiellement sur la prévention des piqûres et secondairement sur le contrôle médicamenteux des symptômes<sup>(2)</sup>. Les antihistaminiques et en particulier la cétirizine, l'ébastine et la loratadine pris en traitement de fond pendant toute la saison d'exposition sont efficaces pour diminuer l'intensité des réactions locorégionales. Leur rôle protecteur a été montré pour les moustiques dans les travaux des équipes finlandaises<sup>(3)</sup>.

La prévention des piqûres pour être efficace devra associer mesures d'éviction et utilisation rationnelle de répulsifs en fonction du risque encouru et de l'âge du sujet. La connaissance de la biologie des insectes et des circonstances de piqûre est une aide aux mesures préventives<sup>(4)</sup>. En fait, la prévention s'applique essentiellement au moustique car si on peut appliquer quelques notions de bon sens sur les mesures environnementales et l'utilisation d'insecticides classiques, on connaît mal l'action des répulsifs sur les autres diptères hématophages.

## A. QUELQUES NOTIONS DE BIOLOGIE DU MOUSTIQUE

### 1. Biotope et circonstances des piqûres<sup>(5)</sup>

Les œufs de moustique sont pondus à la surface d'eaux stagnantes même de faible étendue, marais, étangs, bassins et fontaines, vieux pneus, fosses septiques, eaux saumâtres ou polluées. Les *Culex* se plaisent mieux dans les eaux usées alors que les anophèles préfèrent les eaux claires et douces. L'éclosion est rapide, en quelques jours, mais si l'immersion n'est pas idéale les œufs restent viables jusqu'à une année.

Les larves sont mobiles et respirent par un poumon à la surface de l'eau (anophèle) ou par un siphon (*Culex*), ce qui rend utilisable à visée insecticide des composés huileux ou se répartissant en surface du milieu aquatique.

Le cycle jusqu'au stade adulte dure une dizaine de jours. Les adultes restent quelques jours en surface de l'eau puis s'envolent à la recherche de nourriture, le nectar des fleurs, les femelles devant avoir également un repas sanguin, nécessaire à la maturation des œufs. Les capacités de vol varient selon les espèces et selon les conditions climatiques. Les *Culex* se déplacent peu et fréquentent les milieux urbains. D'autres espèces dont les anophèles peuvent parcourir plusieurs dizaines de kilomètres à la recherche d'un hôte.

Les femelles piquent de préférence les vertébrés, même en zone pileuse et à travers des vêtements, avec une attirance marquée pour certaines espèces. Certains moustiques vont piquer de façon privilégiée oiseaux ou batraciens. La piqûre a lieu dans des conditions bien précises, aube ou crépuscule, et aussi de nuit, et plus volontiers par temps chaud, humide et orageux.

### 2. Système de repérage des hôtes

Plusieurs paramètres interviennent dans le guidage du moustique vers l'hôte. Le système olfactif est le plus développé et le plus efficace. Il se situe au niveau des antennes qui comportent des soies olfactives souvent de grande taille et sensibles aux agents chimiques attractifs dont les phéromones ou aux agents répulsifs. Elles détectent également les taux de dioxyde de carbone, l'hygrométrie et les différences de température. Les yeux interviennent peu dans le repérage de l'hôte. Les moustiques préfèrent les couleurs sombres mais l'appareil optique n'intervient qu'à une faible distance. Le système auditif n'a qu'un rôle mineur mais il est classique de constater que les bruits sont attractifs et notamment les voix fortes et graves. Quant au système tactile situé sur les pattes et les poils des pièces buccales (labium), il permet de connaître la température de l'hôte et de cibler la zone à piquer.

### 3. Facteurs attractifs favorisant la piqûre et populations à risques<sup>(6,7)</sup>

L'activité des moustiques est plus importante par température de 15° à 30° et dans des conditions hygrométriques élevées. La piqûre survient volontiers la nuit ou par faible ensoleillement (sous-bois). Certaines odeurs sont attractives, comme les parfums, la sueur, les stéroïdes, l'urine, le dioxyde de carbone expiré. La richesse en oetrogènes des urines jouerait également un rôle, les femmes étant plus piquées en milieu de cycle menstruel. En revanche contrairement à des idées reçues le diabète n'est pas un facteur de risque. L'hypertranspiration joue aussi un rôle dans l'orientation du moustique et constitue un facteur attractif important, de même que la température corporelle dans un gradient positif. Ces faits expliquent que dans des conditions environnementales identiques certains sujets soient plus piqués que d'autres.

Des auteurs canadiens<sup>(8)</sup> ont par ailleurs pu déterminer certains facteurs de risques pour des manifestations d'hypersensibilité. Ce sont :

- les employés non autochtones travaillant à l'extérieur en zone infestée ;
- les nourrissons ou jeunes enfants encore peu piqués et ne bénéficiant pas d'immunité maternelle ;
- les touristes et nouveaux migrants ;
- les patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire, telles les maladies lymphoprolifératives. Des auteurs japonais<sup>(9)</sup> ont décrit le HMB-EBV-NK syndrome, caractérisé par l'association d'une hypersensibilité aux piqûres de moustique avec lésions bulleuses ou nécrotiques, d'un syndrome lymphoprolifératif à cellules NK et d'une infection chronique par le virus Epstein-Barr ;
- les patients hyperréactifs à d'autres insectes, notamment dans le cadre du syndrome « guêpe-moustique »<sup>(10)</sup> ou en cas de réactions allergiques aux piqûres de taons ou de simulies.

## B. CONDITIONS DE PIQÛRE DES AUTRES DIPTÈRES

Pour les autres diptères hématophages, les conditions de piqûre et les facteurs attractifs sont moins bien caractérisés avec des similitudes importantes avec le moustique.

Les simulies volent en groupe et les piqûres sont rarement isolées. Leur vol se fait près du sol ce qui explique que les jambes soient le plus souvent attaquées. Elles ne piquent jamais à l'intérieur des habitats et jamais de nuit. L'envol se fait par vagues successives par temps chaud et ensoleillé avec des pics au printemps. Les simulies préfèrent pour la ponte les petits cours d'eau au régime rapide peu ou pas pollués et pourvus d'une riche végétation aquatique. On retrouve donc le plus souvent dans les circonstances de la piqûre la présence de ruisseaux ou petites rivières dans un périmètre rapproché. Les simulies sont comme les moustiques attirées par les émissions de dioxyde de carbone et de chaleur dégagées par les moteurs de tondeuses ou tronçonneuses.

Les taons sont des parasites habituels des chevaux et des bovins et sont rencontrés plus souvent en zone d'élevage ou lors de sports ou sorties équestres. La chaleur et la transpiration sont également des facteurs attractifs. Ils ont besoin d'un apport hydrique régulier et la présence d'un point d'eau, piscine par exemple, intervient dans leur pullulation. Ils piquent de jour et plus volontiers en plein été par temps chaud et humide.

## C. LUTTE CONTRE LES MOUSTIQUES<sup>(5, 11)</sup>

Elle repose sur la suppression des conditions propices à leur développement. Ceci comprend l'assèchement des points d'eau stagnante, même les plus petits. L'entretien et l'aération des étangs et marais peuvent être proposés mais ils restent difficiles à réaliser.

Les animaux prédateurs des larves et des adultes sont les oiseaux aquatiques, les batraciens, les poissons, les libellules et les coléoptères. Ces espèces peuvent être protégées en zone de pullulation.

La lutte chimique (DDT ou autre insecticide chimique) est abandonnée. En revanche on fait appel à une bactérie, *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* qui est douée de propriétés larvicides et qui est épandue sur la surface des marais et des points d'eau stagnante.

## D. LES MESURES D'ÉVICTION

Si la connaissance du comportement des différents insectes n'est pas toujours possible, des mesures simples peuvent être toutefois appliquées efficacement en toute circonstance :

- Éviter les zones infestées, en particulier à l'aube, en fin de journée, et par temps orageux.
- Éviter les parfums et eaux de toilettes.
- Porter des vêtements en tissu serré, si possible de couleur claire, amples et couvrant bras et jambes.
- Poser des moustiquaires aux fenêtres et autour du lit.
- Près de 40 % des piqûres de moustique se produisant à travers les vêtements, il importe dans les régions fortement infestées d'imprégner les habits mais aussi les moustiquaires, voire les toiles de tentes, par des insecticides comme la perméthrine ou la deltaméthrine, dont l'efficacité persiste deux à trois mois même après plusieurs lavages; ces produits ne doivent toutefois pas être utilisés avant l'âge de 3 ans.
- La climatisation réduit fortement le risque de piqûre tandis que l'utilisation de ventilateurs a une efficacité modérée.
- Les insecticides ménagers, pour la plupart des organophosphorés, sont efficaces mais ne sont pas sans danger en cas d'utilisation prolongée, même à faible dose (12). De plus, les organophosphorés bloquent l'hydrolyse des pyréthrinoides et ces deux moyens de lutte ne doivent ainsi pas être employés simultanément.
- Les dispositifs électroniques émettant des sons de haute fréquence (13) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité de même que les électrocuteurs d'insectes.

Tableau 1. d'après Institut de Veille Sanitaire<sup>(14)</sup>

Tableau 8. Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques

Moyens	Maladies	Anophèles et Culex Piquent du coucher au lever du soleil	Aedes Piquent le jour ...
		Paludisme, Filariose, West Nile ...	Dengue, Chikungunya ...
Moustiquaire imprégnée d'insecticides		++++	+
Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (méthode réservée aux professionnels de la lutte anti-vectorielle, indépendante et non disponible pour les voyageurs)		+++	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)		++	++
Diffuseur électrique d'insecticides (à l'intérieur)		++	++
Grillage anti-moustiques aux fenêtres et aux portes		++	++
Climatisation		+	+
Ventilation		+	+
Répuelsifs cutanés		+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide		++	++
Serpentin fumigène (à l'extérieur ou pas dans des pièces aérées)		+	+

Source : IRD, InVS  
++++ : les plus efficaces + : les moins efficaces

## E. LES RÉPULSIFS ORAUX

A ce jour aucun répulsif oral n'est vraiment efficace et non toxique. Classiquement les vitamines du groupe B et notamment la vitamine B1 ont été proposées<sup>(15)</sup> avec des résultats empiriques. Les vitamines demeurent utilisées à grande échelle, elles sont peu toxiques mais aucune étude versus placebo n'a été effectuée.

## F. LES RÉPULSIFS CORPORELS

Ils sont le moyen de lutte le plus efficace contre les piqûres de moustiques<sup>(16)</sup>. La diversité des molécules, et surtout des présentations (lotions, sticks, crèmes, aérosols...), la gamme étendue de concentrations possibles, l'association éventuelle de plusieurs molécules au sein d'une même préparation, nécessitent de bien connaître les produits disponibles sur le marché afin de conseiller de manière pertinente les utilisateurs<sup>(17)</sup>. Ils modifient les processus de repérage. Leur effet tient à la volatilité du produit, son action à distance et son action sur les cellules olfactives de l'insecte.

## 1. Les molécules disponibles

- Les huiles essentielles de citronnelle, extraites de graminées tropicales du genre *Cymbopogon*, d'un pouvoir répulsif faible sauf vis-à-vis des phlébotomes<sup>(18)</sup>, ne sont pas recommandées d'autant qu'elles peuvent être à l'origine d'eczéma de contact et de réactions photo-allergiques.
- Les extraits de vétiver, cannelle, basilic, œillet,... ont également un faible pouvoir répulsif.
- L'huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*), constituée d'un mélange de p-menthane-3,8 et de citriodiol a, en revanche, un pouvoir répulsif équivalent au diéthyltoluamide, le répulsif de synthèse de référence<sup>(19,20)</sup>.
- Le diéthyltoluamide (DEET) est le plus ancien répulsif de synthèse utilisé<sup>(21, 22)</sup> ; il se retrouve dans de nombreuses préparations à des concentrations variées. Conférant une protection de plus de quatre heures du fait d'une bonne stabilité à la chaleur, à l'abrasion et à l'aspersion, c'est l'insectifuge de référence<sup>(23)</sup>. C'est toutefois le répulsif le plus toxique en raison d'une absorption cutanée importante et la prudence est donc de mise, tout particulièrement chez l'enfant dont la surface cutanée rapportée à la masse corporelle est plus grande. La toxicité peut être cutanée sous forme de dermite bullo-nécrotique<sup>(24)</sup>, ou générale notamment sous forme d'encéphalopathie chez les enfants<sup>(25)</sup>. Lillie et al<sup>(11)</sup> ont obtenu une protection presque totale (99,9 %) en appliquant une crème contenant 3,5 % de DEET associée au port de tenues de combat traitées par de la perméthrine à 0,125 mg/cm<sup>2</sup> chez des militaires en manœuvre en Alaska.
- L'éthylhexanediol offre une durée moyenne de protection d'environ deux heures mais est peu efficace en atmosphère sèche et demeure peu résistant à la chaleur.
- L'IR35-35 présente une toxicité modérée aux concentrations usuelles et confère une protection satisfaisante mais inférieure au diéthyltoluamide.
- L'icaridine, également connue sous le nom de KBR3023, est le carboxylate de sec-butyl-2-piperidine-1. Il s'agit du dernier né des répulsifs de synthèse; son profil d'utilisation semble favorable et la protection conférée est de longue durée vis-à-vis d'un spectre élargi d'insectes. Il est incolore et inodore et n'entraîne pas d'altération des plastiques ou des matières synthétiques. Sa toxicité est modérée et il n'entraîne pas d'irritation cutanée.

Le tableau 2 dresse une liste non exhaustive des répulsifs corporels actuellement commercialisés.

Tableau 2. d'après Institut de Veille Sanitaire<sup>(14)</sup>

**Tableau 10.** Liste de produits biocides répulsifs corporels contenant des concentrations en substances actives jugées efficaces.

*Cette liste de produits est extraite de l'inventaire de déclaration des produits biocides du Ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement. Il est à noter que pendant la période transitoire actuelle, ces produits ne peuvent être évalués par l'Afssaps selon les exigences de la directive européenne Biocides. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché. Il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.*

Substance active	Concentration	Nom commercial	Forme galénique	
N,N-DIÉTHYL-M-TOLUAMIDE (DEET)	20 %	Ultrathon® lotion	Spray	
	25 %	Insect écran® famille	Spray	
	30 %	Moustidose® lotion répulsive zone infestées	Lotion	
	30 %	Mouskito tropic®	Spray	
	30 %	Prébutix® lotion répulsive zone tropicale	Lotion	
	30 %	Subito® anti-moustiques corporel	Spray	
	34 %	Ultrathon® crème	Crème	
	40 %	ACI® répulsif insectes	Lotion	
	40 %	King® lotion insectifuge	Lotion et aérosol	
	50 %	Biovectrol tropiques®	Spray	
	50 %	Insect écran® zones infestées adultes	Spray	
	50 %	Parazeet® extra fort	Spray	
	50 %	Repel insect® adulte	Lotion	
	20 %	Aptonia® anti-moustiques	Spray	
	20 %	Biovectrol® famille	Lotion	
	20 %	Kapo® répulfif corporel	Spray	
	N-ACÉTYL-N-butyl-b-alaninate d'éthyle (IR3535)	20 %	Marie Rose® anti-moustiques spray répulsif 8h ou 2 en 1	Spray
		20 %	Moustifluid® zones tempérées	Lotion
		20 %	Moustifluid® jeunes enfants	Lotion
20 %		Mousticologne® haute tolérance	Lotion	
20 %		Parazeet® enfants	Spray	
20 %		Pyrel® lotion anti-moustiques	Spray	
20 %		Repuls' 3535®	Lotion	
20 %		Vapo les Botaniques Insectes®	Spray	
20 %		Vendome® adultes	Spray	
25 %		Cinq sur cinq® tropic enfants	Lotion	
25 %		Manouka® zones tropicales	Spray ou roll-on	
25 %		Prébutix® lotion répulsives zones Europe	Spray ou roll-on	
25 %		Moustifluid® zones tropicales	Spray	
35 %		Cinq sur cinq® tropic	Lotion	
Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) piperidine-1 / Icardine (KBR3023)	20 %	Insect écran® zones infestées enfants	Emulsion aqueuse	
	20 %	Moskito guard®	Lait aqueux	
	20 %	Répuls Total®	Emulsion aqueuse	
	25 %	Insect écran® spécial tropiques	Emulsion aqueuse	
	25 %	Moustidose® lait répulsif famille	Lait	
	25 %	Mousticologne® protection extrême	Lotion	
Mélange de cis-et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO)	25 %	Mousticare®	Spray	
	32 %	Mosiguard®*	Stick	
	40 %	Mosiguard®*	Spray	
	50 %	Biovectrol naturel®*	Spray	

\*Bien que ce produit présente une concentration en substance active supérieure à celle recommandée dans le tableau 9, il est utilisable en l'attente de son évaluation définitive au niveau européen.

## 2. Utilisation raisonnée des répulsifs et précautions d'emploi

L'action insectifuge des répulsifs est fonction de différents facteurs<sup>(5, 26)</sup> :

- L'élévation de la température entraîne une nette diminution de l'efficacité de la majorité des produits.
- Le vent et les turbulences par augmentation de la volatilité, mais aussi l'abrasion, l'aspersion et les lavages entraînent une importante diminution d'efficacité. Enfin, on note une importante variabilité de l'efficacité en fonction des espèces d'insectes. Les *Culex* sont plus sensibles que les *Aedes* et les anophèles.
- L'absorption exagérée du répulsif à travers la peau peut être responsable d'une perte d'efficacité et éventuellement d'une augmentation de sa toxicité. Ce peut être le cas lors d'hyperthermie ou de vasodilatation due à la chaleur ou à des efforts sportifs.
- La transpiration, le contact avec l'eau (natation en particulier) diminuent très largement leur efficacité.
- Il existe également une sensibilité individuelle qui de manière aléatoire peut faire perdre l'efficacité d'un répulsif par modification des facteurs attractifs de l'hôte.

**Conseils d'utilisation** : il importe de bien appliquer le répulsif sur les surfaces exposées, mains et visage en évitant les muqueuses et les plaies. Le reste du corps doit demeurer à l'abri sous des vêtements couvrants et/ou imprégnés. En cas d'utilisation de sprays, la vaporisation ne doit pas se faire directement sur le visage mais sur les mains avec application secondaire sur le visage. Il ne faut pas laisser les enfants manipuler le produit. Après être retourné à l'intérieur de l'habitat, il est recommandé de laver soigneusement la surface cutanée imprégnée, notamment si les répulsifs sont utilisés plusieurs fois par jour ou plusieurs jours consécutifs<sup>(27)</sup>. Enfin, il convient bien évidemment d'utiliser les répulsifs de manière différenciée et à des concentrations variables selon l'âge et chez la femme enceinte.

Tableau 3. Recommandations d'utilisation des répulsifs selon l'âge et la grossesse<sup>(14)</sup>

**Tableau 9.** Concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels jugés efficaces en fonction des tranches d'âge et de population (d'après les « Recommandations de bonne pratique pour la protection personnelle antivectorielle » agrées par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS\*).

NB : Les recommandations d'utilisation figurant dans le tableau concernant l'usage de répulsifs cutanés **dans les zones à risques de maladies graves à transmission vectorielle**. En dehors de cette situation de risque grave, l'AFSSAPS précise qu'au vu des résultats des évaluations européennes en cours concernant les substances répulsives, l'usage de l'IR3535 est à privilégier chez les jeunes enfants et les femmes enceintes.

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par jour	Substance active	Concentration
De 6 mois à l'âge de la marche	1	DEET**1	10 à 30 %
	1	Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO) <sup>2</sup>	20 à 30 %
	1	IR3535 <sup>2</sup>	20 %
De l'âge de la marche à 24 mois	2	DEET**1 N,N-diéthyl-m-toluamide	
	2	Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO) <sup>2</sup>	20 à 30 %
	2	IR3535 <sup>2</sup>	20 %
De 24 mois à 12 ans	2	DEET**1 N,N-diéthyl-m-toluamide	20 à 30 %
	2	Picaridine	20 à 30 %
	2	Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO) <sup>2</sup>	20 à 30 %
	2	IR3535 <sup>2</sup>	20 à 35 %
Plus de 12 ans	3	DEET**1 N,N-diéthyl-m-toluamide	20 à 50 %
	3	Picaridine	20 à 30 %
	3	Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO) <sup>2</sup>	20 à 30 %
	3	IR3535 <sup>2</sup>	20 à 35 %
Femmes enceintes	3	DEET**1 N,N-diéthyl-m-toluamide	30 %
	3	Picaridine	20 %
	3	Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol (PMDRBO) <sup>2</sup>	20 %
	3	IR3535 <sup>2</sup>	20 %

\* Disponible à : <http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

\*\* En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des Plasmodium, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEEF est de 30 %.

1. Le DEEF a fait de la première expertise au niveau européen, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans.

Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

2. L'IR3535, l'icadine et le PMDRBO (para-menthane-3,8, diol Rich Botanical (oL)) sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Enfin pour des voyages en zone tropicale très exposée et à risques de maladies infectieuses ou parasitaires, des conseils spécifiques doivent être apportés notamment sur la prise de médicaments prophylactiques et de vaccinations. Ceci n'est plus du rôle de l'allergologue qui doit conseiller un avis auprès des consultations « voyages », les consignes et trousse d'urgences devant être adaptées à la destination, aux types de séjour, à sa durée, aux besoins du voyageur et à son terrain. Quelques sites internet peuvent être conseillés :

<http://www.pasteur.fr/sante/cmed/csmdevoy.html>

<http://www.who.int/ith/chapters/en/index.html>

<http://www.france.diplomatie.fr/voyageurs/>

Annexe: Plaquette Prévention des piqûres de moustiques réalisée par le Groupe des Insectes Piqueurs de la SFA, avec la collaboration de l'ANAFORCAL et de Stallergenes.

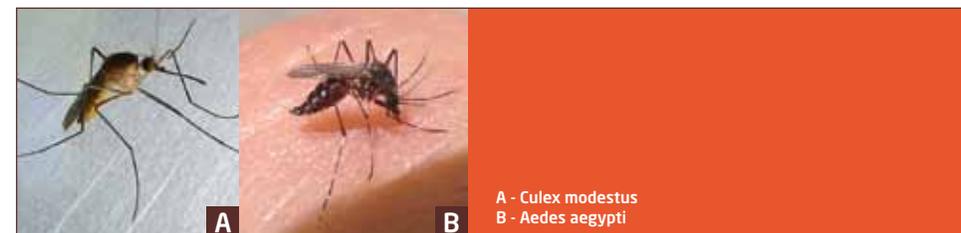
Prévenir les réactions  
aux **piqûres**  
de **moustiques**  
en **Europe**  
Édition 2008

Les moustiques sont à l'origine de réactions locales parfois importantes, souvent prises à tort pour des réactions allergiques : l'allergie au moustique existe mais reste peu fréquente.  
**Comment peut-on se protéger ?**



Auteurs : Dr. François Lavaud, Dr. Nicolas Hutt, Dr. Joëlle Birnbaum et Dr. Bruno Girodet  
Photos : Dr. J.L. Brunet avec l'EID Méditerranée Impian®Fotolia

Conseils >>>



## 1. Porter des **vêtements couvrants** et **amples**

Les couleurs chaudes (jaune, orangé, rouge, violet), la chaleur, l'humidité et les peaux claires sont attractives pour les moustiques. Près de 40 % des piqûres surviennent à travers les vêtements, il y a donc intérêt à les imprégner de répulsifs en zone exposée.

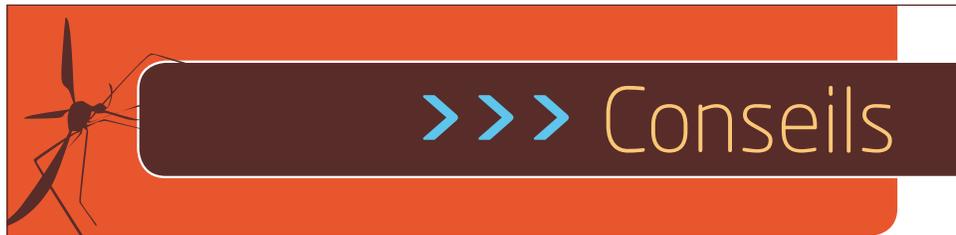
## 2. Utiliser des **répulsifs corporels**

(produits pour éloigner les insectes)

- Généralement la citronnelle est peu efficace
- Chez l'enfant avant 3 ans : R35/35 : Mousticologne®<sup>a</sup> Peaux sensibles, enfants-bébés (12,5 %) crème et lotion<sup>a</sup>, Prébutix® Gel, Roll-on, lait et lotion<sup>b</sup>
- Chez l'enfant entre 3 et 12 ans : éthylhexanediol : Insect Ecran Peau Enfant®<sup>c</sup>, citriodiol (dérivé d'essence naturelle d'eucalyptus) : Mosiguard® Spray<sup>d</sup> (40 %) et Stick (32 %)
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : diéthyltoluamide (DEET) à une concentration minimum de 35 à 50 % (durée d'utilisation maximum : 2 mois), Insect Ecran Peau Adulte®<sup>c</sup> : spray ou gel de DEET à 50 %
- En zone très infestée, l'icaridine est conseillée avec des effets moins toxiques : Insect Ecran spécial Tropiques®<sup>c</sup> à 25 % et Insect Ecran Peau Enfant®<sup>c</sup> à 20 %
- Précautions : l'éthylhexanediol, le citriodiol et le DEET sont contre-indiqués durant la grossesse. Le R35/35 Mousticologne®<sup>a</sup> Peaux sensibles est autorisé. Il faut éviter l'application de l'ensemble de ces répulsifs sur les muqueuses, les yeux, les lèvres.

Pour des voyages en zone tropicale, des conseils spécifiques et adaptés sont fournis dans les consultations voyages.

a. Laboratoire Omega-Pharma  
b. Laboratoires Pierre Fabre Santé  
c. Laboratoires Cooper  
d. Laboratoire Katadyn



### 3. Imprégner les vêtements et les moustiquaires

Chez les enfants de plus de trois ans, imprégner les vêtements de produits à base de perméthrine qui demeure efficace pendant 2 mois, même après 5 lavages à 60°C avec savon. La perméthrine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 3 ans. Le port du vêtement imprégné ne doit pas excéder 1 mois. La perméthrine éloigne également les hyménoptères (guêpes, frelons, abeilles). La grossesse n'est pas une contre-indication.

Plusieurs produits existent :

- Insect Ecran Vêtements et Tissus<sup>® c</sup> : spray et solution de perméthrine
- Insect Ecran Moustiquaire<sup>® c</sup> : moustiquaire imprégnée de perméthrine, action 3 ans / 10 lavages
- Mousticologne<sup>®</sup> Spray tissus<sup>a</sup> : spray de perméthrine
- Mousticologne<sup>®</sup> Moustiquaire<sup>a</sup> : imprégnée de perméthrine
- Moustiquaires Pharma-Voyage<sup>d</sup> : Treck<sup>®</sup> et Totem<sup>®</sup>, imprégnées de perméthrine

### 4. Eviter...

... les crèmes ou pommades apaisantes qui exposent à un risque de sensibilisation (allergie de contact). L'usage prolongé d'insecticides ménagers n'a pas fait preuve de son innocuité.

### 5. Prendre un antihistaminique...

... durant la période d'exposition pour diminuer l'intensité des réactions loco-régionales durables et importantes.

### 6. En cas de nouvelle piqûre...

... vous pouvez prendre un antihistaminique et appliquer une compresse alcoolisée, éventuellement des corticoïdes locaux, mais toujours selon l'indication de votre médecin.

LES SEPTES PLOUEURS

ANAFORCAL

Remerciements **STALLERGENES**  
Immunothérapie allergénique

"Dans le cadre de l'organisation et l'activité de notre réseau de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. L'usage de ces données est limité au Laboratoire Stallergenes. Conformément à la loi "Informatique et libertés" 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable."

"Vous avez reçu un délégué STALLERGENES. Conformément aux dispositions de la Charte de la Visite Médicale, vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de cette visite à l'adresse mail suivante : [qualitevm@stallergenes.fr](mailto:qualitevm@stallergenes.fr) ou par courrier adressé à Stallergenes Direction des Opérations France, 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony."

LEFEBRE UNILIMITED | - 7852 - Novembre 2008

## RÉFÉRENCES

1. Peng Z, Rasic N, Liu Y, Simons FER. A survey of mosquito allergy by measuring serum saliva-specific IgE and IgG antibodies in 1059 blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 816-817.
2. Hutt N. Les allergies aux piqûres de moustique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46: 277-278.
3. Karppinen A, Kautiainen H, Petman L, Burri P, Reunala T. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *Allergy* 2002; 57: 534-537.
4. Viniaker H, Lavaud F. Allergie aux piqûres de moustiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:620-625.
5. Tennstedt D. Peau et moustiques. In : *Progrès en dermatoallergologie*, Lille 2004. Paris: John Libbey Eurotext 2004 p. 91-104.
6. Klenerman P. Mosquitoes: how to be the perfect host. *Int J Dermatol* 1989; 26: 370-372.
7. Maibach HI, Skinner WA, Strauss WG, Khan AA. Factors that attract and repel mosquitoes in human skin. *JAMA* 1966; 196: 263-266.
8. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:350-354.
9. Tokura Y, Ishiharas S, Tagawa S, Seo N, Ohshima K, Takigawa M. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus associated natural killer cell leukaemia lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 569-78.
10. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. Le syndrome guêpe-moustique. *Allergie et Immunol* 1999;31:175-184.
11. Lillie TH, Schreck CE, Rahe AJ. Effectiveness of personal protection against mosquitoes in Alaska. *J Med Entomol* 1988; 25: 475-478.
12. Feuillet-Dassonval C, Lavaud F, Viniaker H, Bidat E. Réactions allergiques aux piqûres de moustiques, quelle prévention ? *Arch Pédiat* 2006; 13:93-99.
13. Coro F, Suarez S. Review and history of electronic mosquito repellents. *Wing Beats* 2000;11:30-32.
14. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011. Institut de veille sanitaire. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 18-19, 17 mai 2011 (peut être téléchargé sur internet).
15. Khan AA, Maibach HI, Strauss WG, Fenley WR. Vitamin B1 is not a systemic mosquito repellent in man. *Trans St Johns Hosp Dermatol* 1969; 55: 99-102.
16. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347: 13-18.
17. Pollack RJ, Kiszewski AE, Spielman A. Repelling mosquitoes. *N Engl J Med* 2002;347: 2-3.
18. Osmani Z, Anees I, Naidu MB. Insect repellent cream from essential oils. *Pesticides* 1972; 6:19-21.
19. Moore SJ, Lenglet A, Hill N. Field evaluation of three plant-based insect repellents against malaria vectors in Vaca Diez Province, the Bolivian Amazon. *J Am Mosq Control Assoc* 2002;18:107-110.
20. Moore SJ, Darling ST, Sihuincha M, Padilla N, Devine GJ. A low-cost repellent for malaria vectors in the Americas: results of two field trials in Guatemala and Peru. *Malar J* 2007;6:101.
21. Chou JT, Rossignol PA, Ayres JW. Evaluation of commercial insect repellent on human skin against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 1997;34:624-630.
22. Maibach HI, Khan AA, Akers WA. Use of insect repellents for maximum efficacy. *Arch Dermatol* 1974;109 32-35.
23. Goodyer LI, Croft AM, Frances SP, Hill N, Moore SJ, Onyango SP, Debboun M. Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. *J Trav Med* 2010;17:182-192.
24. Lamberg SI, Mulrenman JOA. Bullous reaction to diethyltoluamide (DEET). *Arch Dermatol* 1969;100:582-586.
25. Roland EH, Jan JE, Rigg JM. Toxic encephalopathy in a child after brief exposition to insect repellents. *Can Med Assoc J* 1985;132:155-156.
26. Combemale P. La prescription des répulsifs. *Med Trop* 2001;61:99-103.
27. Croft AM. Malaria: Prevention in travellers. *Clin Evid (on line)* 2010: 0903.

## » ASPECTS MÉDICO-LÉGAUX LIÉS À LA PROFESSION

Jean Marie Renaudin



### A. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Prévalence de l'anaphylaxie professionnelle
2. Mortalité en milieu professionnel
3. Facteurs de risque et prévention

### B. ASPECTS MÉDICO-SOCIAUX : RÉPARATION ET MALADIE PROFESSIONNELLE

1. Accident du travail
2. Maladie professionnelle
3. Inaptitude au poste de travail et incapacité de travail

Toute personne exerçant son poste de travail en extérieur – en milieu urbain, forestier ou agricole – peut développer une hypersensibilité IgE aux hyménoptères sur le lieu ou pendant la durée du travail<sup>(1,2)</sup>. Les différentes espèces d'hyménoptères impliquées dans l'anaphylaxie en milieu professionnel ne diffèrent pas de celles décrites en milieu rural<sup>(3)</sup>. Elles appartiennent aux sous-ordres des *Apidae*, avec l'abeille (*Apis mellifera*) et le bourdon (*Bombus terrestris*), et des *Vespidae*, avec la guêpe (*Vespula vulgaris et germanica*, *Polistes dominulus*), et le frelon (*Vespa crabro*). En apiculture, les réactions limitées d'urticaire, de survenue retardée (en 2 à 6 heures), sont fréquentes en début d'activité professionnelle, et peuvent s'estomper au fil du temps.

### A. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ALLERGIE D'ORIGINE PROFESSIONNELLE AUX HYMÉNOPTÈRES

#### 1. Prévalence de l'anaphylaxie professionnelle

L'incidence de l'allergie professionnelle aux insectes piqueurs n'est pas déterminée. Selon les circonstances géographiques, la probabilité d'être piqué par un insecte durant l'existence varie de 56,6 % à 94,5 %<sup>(4)</sup>. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'anaphylaxie aux insectes est estimée en population générale entre 0,5 et 5 %<sup>(5)</sup>, sans distinction des étiologies professionnelles. En Suisse, il s'agit de la deuxième cause identifiée d'anaphylaxie (23,7 %)<sup>(6)</sup>. Elle est plus fréquente en milieu rural : une étude prospective sur 3 ans montre que 58 % des chocs anaphylactiques sont dus aux hyménoptères<sup>(7)</sup>, mais ne précise pas la part d'une origine professionnelle. En France, de 2001 à 2007, sur 23 observations d'anaphylaxie sévère par piqûre d'insectes enregistrées par le Réseau Allergo-Vigilance®, une seule est survenue en milieu professionnel: il s'agissait d'une apicultrice.

#### 2. Mortalité en milieu professionnel

La mortalité annuelle liée aux hyménoptères varie de 0,5 à 0,9 par million d'habitants selon les pays. Aux Etats-Unis, on dénombre de 40 à 100 décès par an. En France, sur la période 2002-2007, la base de données Inserm<sup>(8)</sup> des causes médicales de létalité enregistre entre 10 et 24 morts par an (en moyenne 15). On ne déplore aucun décès à l'occasion du travail, que ce soit en zone de commerce (code X 23.5, selon la CIM 10), en milieu industriel ou sur des chantiers (code X 23.6), et en milieu agricole (code X 23.7).

#### 3. Facteurs de risque professionnels et prévention

Certains secteurs professionnels ont recours à l'utilisation volontaire d'hyménoptères pour leurs activités. Même si le choix se porte sur des insectes peu agressifs, le risque de sensibilisation professionnelle après piqûre y est plus élevé que dans la population générale : c'est le cas pour l'abeille en apiculture<sup>(9,10)</sup>, mais aussi pour le bourdon, utile à la pollinisation des plants de légumes ou de fruits dans le maraîchage en serre<sup>(11,12)</sup>.

La prévalence de l'allergie aux hyménoptères est plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain. Les travailleurs en extérieur, comme les adultes sportifs, sont donc identifiés comme sujets à risque d'allergie aux hyménoptères<sup>(4)</sup>. Parmi les professions comportant un risque accru d'allergie aux insectes, on compte les agriculteurs et les éleveurs de chevaux, les horticulteurs et les maraîchers, les jardiniers et les paysagistes<sup>(13)</sup>, les élagueurs, les bûcherons et les forestiers<sup>(14)</sup>, mais aussi les personnels des eaux et forêts, les militaires et les pompiers, les professionnels des ponts et chaussées, les ouvriers des chantiers de construction<sup>(13)</sup>, ou de commerce en extérieur.

La modification collective des conditions de travail par l'éviction de tout insecte piqueur pour permettre une prévention primaire n'est pas possible. Les mesures de prévention secondaire de nouvelles piqûres basées sur l'usage de produits répulsifs sont réduites.

## B. ASPECTS MÉDICO-SOCIAUX : RÉPARATION ET MALADIE PROFESSIONNELLE

### 1. Accident de travail

Quelle que soit la profession du patient, la prise en charge thérapeutique en urgence, découlant d'une piqûre d'insecte au travail, peut être indemnisée en accident de travail. En l'absence de témoin, cette déclaration peut être contestée par l'employeur ou le régime d'assurance.

La prise en charge d'une immunothérapie spécifique demandée au titre des suites d'un accident de travail est susceptible d'être refusée par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Un recours est possible auprès du Tribunal Administratif de Sécurité Sociale. La Cour de Cassation, dans un arrêt pris en 2002, faisant jurisprudence, a cependant motivé un tel refus en s'appuyant sur 2 argumentations :

- d'une part, l'immunothérapie spécifique peut-être considérée comme un traitement préventif d'un nouvel accident de travail, et non curatif de l'accident initial, auquel cas sa prise en charge ne peut être imputable à cet accident ;
- d'autre part, le salarié ne peut souvent pas faire la preuve de l'absence d'hypersensibilité aux hyménoptères avant la survenue de l'accident.

### 2. Maladie professionnelle

Si le salarié relève du régime général d'assurance maladie, l'hypersensibilité aux hyménoptères ne peut pas faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle, sauf pour l'asthme aux insectes (tableau 66, concernant l'élevage et la manipulation d'animaux, y compris la préparation et le conditionnement d'arthropodes et de leurs larves)<sup>(15)</sup>. Pour faire reconnaître une anaphylaxie en maladie à caractère professionnel (alinéa 4, de l'article L 461-1), sur avis du Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles, l'allergie doit entraîner une incapacité permanente partielle au moins égale à 25 %, ce qui est rarement le cas, hors séquelles.

Si le salarié dépend du régime agricole, la réparation de l'allergie professionnelle aux insectes piqueurs peut être prise en compte au titre du tableau 44 (affection cutanée et muqueuse de mécanisme allergique), même si la forme sévère de l'anaphylaxie n'est pas mentionnée explicitement dans ce tableau<sup>(15)</sup>. L'asthme est reconnu et indemnisé au titre du tableau 45<sup>(15)</sup>.

### 3. Inaptitude au poste de travail et incapacité de travail

L'avis d'inaptitude au poste de travail est motivé par une inadaptation du poste de travail à la santé du salarié. C'est une décision résultant du médecin du travail, indépendante de la reconnaissance en maladie professionnelle. L'inaptitude peut être partielle (avec restriction pour certaines tâches) ou totale (conduisant à un arrêt de travail, jusqu'à la levée des restrictions). Elle peut être temporaire, voire définitive à tout poste de l'entreprise, conduisant alors au licenciement du salarié.

L'allergie aux hyménoptères, sauf complications neurologiques du choc anaphylactique, n'est jamais un motif de perte des 2/3 de capacité de gain: elle ne peut pas donner lieu à une mise en invalidité.

La survenue d'une allergie professionnelle aux hyménoptères dans de nombreuses professions exposées ou à risque, relevant du régime général d'assurance maladie, devrait conduire à une évolution des modalités de réparation de cette pathologie.

## RÉFÉRENCES

1. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1010-1015.
2. Kahan E, Ben-Moshe R, Derazne E, Tamir R. The impact of Hymenoptera venom allergy on occupational activities. *Occup Med* 1997;47:273-276.
3. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-1074.
4. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-346.
5. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States. An investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
6. Rohrer C, Pichler WJ, Helbling A. Severe anaphylaxis: clinical findings, etiology and course in 118 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:53-63.
7. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285-290.
8. <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr>.
9. Munstedt K, Hellner M, Winter D, Von Georgi R. Allergy to bee venom in beekeepers in Germany. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:100-105.
10. Kalogeromitros D, Makris M, Gregoriou S, Papiouannou D, Katoulis A, Stavrianeas NG. Pattern of sensitization to honeybee venom in beekeepers: a 5-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:383-387.
11. Hoffman DR, El-Choufani SE, Smith MM, De Groot H. Occupational allergy to bumblebees: allergens of *Bombus terrestris*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:855-60.
12. Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA. Occupational allergy to bumblebee venom. *Clin Exp Allergy* 1993;23:190-195.
13. Perez Pimiento A, Pietro Lastra L, Rodriguez Cabrerros M, Reano Martos M, Garcia Cubero A, Garcia Loria J. Work-related anaphylaxis to wasp. *Occupational Medicine* 2007; 35:225-227.
14. Shimizu T, Hori T, Tokuyama K, Morikawa A, Kuroume T. Clinical and immunologic surveys of Hymenoptera hypersensitivity in Japanese forestry workers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:495-500.
15. Abadia G, Gayet C, Delemotte B, Delepine A, Leprince A. Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole. INRS Paris 2006, 350 p.

Tous les auteurs de ce livre sont membres du « GROUPE INSECTES » issu de la SFA et de l'ANAFORCAL.

Sa première réunion, déjà soutenue par le laboratoire Stallergènes, s'est tenue lors du premier CFA en avril 2006, suivie depuis de deux rencontres annuelles, au cours desquelles ont été définis les principaux axes de travail. La majorité des allergologues pratiquant l'ITS aux venins d'hyménoptères participent à la vie de ce groupe expliquant sa diversité et son dynamisme.

La création d'un forum de discussion par échange de mails pour les cas difficiles a représenté une étape importante de la vie du groupe. Environ 25 dossiers ont été analysés chaque année. Les cas les plus pertinents ont été publiés dans la Revue Française d'Allergologie et sur le site de la SFA et de l'ANAFORCAL. Ils ont fait également l'objet d'une thèse. Ce forum poursuit toujours son intense activité.

Une fiche d'aide à l'identification des insectes piqueurs et mordeurs, une fiche-conseils concernant la prévention des piqûres de moustiques ont été éditées. Deux enquêtes sur la pratique de l'ITS aux venins ont été conduites sur l'ensemble du territoire. Des registres nationaux sont tenus, regroupant des observations d'urticaire au froid apparues en cours d'ITS aux venins ou des dossiers de suivi clinique après arrêt d'ITS. Des publications sont en attente sur ces différents thèmes.

Des études biologiques sur les allergènes moléculaires des venins sont en cours. Des travaux de recherche viennent d'être lancés concernant entre autres, les abeilles charpentières et les frelons asiatiques.

Surtout la réalisation de ce livre, qui fait le point sur le diagnostic et les traitements des allergies aux venins d'hyménoptères, vient couronner les six premières années d'existence du « GROUPE INSECTES ».

Mais les auteurs savent bien que beaucoup de nouveaux défis les attendent dans les années à venir...

Bruno GIRODET



Photo de couverture : avec l'aimable autorisation de Michel Texier ([www.apistory.fr](http://www.apistory.fr))