

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 120/10

# ENVENIMATION GRAVE PAR PIQÛRES D'ABEILLES (A propos d'un cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/10/2010

PAR

Mme. Douzi Najoua

Née le 18 juillet 1983 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Envenimation - Piqûres d'abeilles - Hyménoptère - Anaphylaxie  
Allergie au venin d'abeille

JURY

M. KANJAA NABIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	} JUGE
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

# Sommaire

INTRODUCTION.....	17
RAPPEL CONCERNANT LES ABEILLES .....	19
I. Classification de l'abeille .....	19
II. Description de l'appareil piqueur .....	20
1. L'aiguillon:.....	20
2. Le complexe glandulaire:.....	21
III. Composition du venin: .....	21
1. Enzymes:.....	22
2. Peptides: .....	23
3. Amines vasoactives.....	24
EPIDEMIOLOGIE .....	26
I. Prévalence de la sensibilisation .....	26
II. Prévalence des réactions locorégionales .....	26
III. Prévalence des réactions systémiques .....	27
IV. Risque d'évolution d'une réaction locorégionale vers une réaction générale	27
V. Incidence de la mortalité .....	32
VI. Facteurs de risque.....	32
VII. Evolution de la réaction allergique dans le temps.....	35
PHYSIOPATHOLOGIE .....	36
I. Mécanisme immunologique .....	36
1. Définition: .....	36
2. Classification des réactions allergiques .....	36
3. Mécanisme des réactions anaphylactiques.....	38
4. Les manifestations anaphylactoïdes .....	40
CLINIQUE .....	41
I. Les réactions normales.....	41
II. Les réactions toxiques.....	41

1. Réactions locales.....	41
2. Réactions généralisées .....	42
III. Les réactions allergiques.....	44
1. Les manifestations immédiates.....	44
2. Les manifestations retardées ou semi-retardées.....	48
IV. Les réactions pseudo-allergiques.....	48
DIAGNOSTIC .....	49
I. Anamnèse.....	49
II. Tests diagnostiques .....	52
1. Tests cutanés.....	52
2. Le dosage des IgE spécifiques sériques .....	55
3. Dosage des IgG spécifiques .....	56
4. Dosage de la tryptase sérique basale .....	57
5. Test d'activation des basophiles .....	57
6. Test de provocation réaliste.....	58
7. Autres tests .....	59
TRAITEMENT .....	61
I. Traitement d'une réaction locale normale.....	61
II. Traitement d'une réaction locale étendue .....	61
III. Traitement d'une réaction systémique anaphylactique.....	62
PREVENTION .....	67
I. Les mesures de précautions.....	67
1. Cas général.....	67
2. Cas des sujets allergiques .....	68
II. La désensibilisation .....	71
1. Définition .....	71
2. Sélection des patients relevant d'une désensibilisation spécifique .....	71
3. Indications de la désensibilisation.....	76

4. Situations Particulières .....	77
5. Contre-indication:.....	80
6. Choix du venin:.....	80
7. Mécanisme immunologique de la désensibilisation .....	82
8. Les protocoles de la désensibilisation .....	83
9. Les réactions secondaires.....	86
10. Evaluation de l'efficacité de la désensibilisation .....	87
Cas clinique.....	89
I. Observation clinique.....	89
II. Discussion .....	944
III. Conclusion.....	988
CONCLUSION .....	999
Résumé .....	Erreur ! Signet non défini.1
Summary .....	Erreur ! Signet non défini.3
Résumé (en arabe) .....	1055
Bibliographie.....	107

## Liste des abreviations

ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
Batt	Battement
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
Cm	Centimètre
GOT	Transaminase glutamino-oxalo-acétique
GPT	Transaminase glutamino-pyruvique
Hb	Hémoglobine
H	Heure
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgA	Immunoglobuline A
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
KDa	Kilo-Dalton
Kg	Kilogramme
KU	Kilo-unité
L	Litre
M	Million
ml	Millilitre
mg	Milligramme
min	Minute
mmhg	Millimètre de mercure
ng	Nano gramme
PA	Pression artérielle
PAF	Facteur d'activation plaquettaire
TCA	Temps de céphaline activée
TGF	Transforming Growth Factor
TP	Temps de prothrombine
U	Unité
µg	Microgramme
%	Pourcentage
FiO2	Fraction inspiratoire en oxygène
SaO2	Saturation artérielle en oxygène

## Liste des tableaux:

N° tableau	Titre du tableau	page
1	Constituants du venin	25
2	Prévalence de l'allergie au venin d'hyménoptère	28
3	Prévalence des réactions systémiques	30
4	Prévalence de réactions locorégionales	31
5	Classification des réactions générales immédiates de Mueller	47
6	Risque de réaction anaphylactique à une nouvelle piqûre après une réaction initiale	72
7	Relation entre la sévérité de la réaction initiale, les résultats des tests cutanés et le risque de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure.	73
8	indications de la désensibilisation d'après la proposition de l'EAACI de 2003 (European Academy Of Allergology And Clinical Immunology)	77
9	les différents types de désensibilisation en fonction de l'hyménoptère et des résultats des tests diagnostiques.	81
10	description du protocole ultra- rush en 3h 30	84

## Liste des figures

N° de la figure	Titre de la figure	N° Page
1	Appareil piqueur	20
2	Sac à venin	20
3	Urticaire	45
4	L'abeille	50
5	la guêpe	50
6	le bourdon	50
7	le frelon	50
8	Le test cutané	52
9	Radiographies thoraciques montrant un œdème pulmonaire.	91
10	Le patient à l'admission avant l'intubation.	93

# INTRODUCTION

Les abeilles appartiennent à l'ordre des hyménoptères et vivent en colonies très hiérarchisées, chaque colonie contient une reine, vingt à soixante milles ouvrières, ainsi qu'une centaine de mâles. Soit elles vivent dans les ruches élevées par les apiculteurs, soit elles sont sauvages établissant leur nid dans des cavités.

Les abeilles sont pourvues d'un dard barbelé et relié aux muscles de l'abdomen qui est abandonné, après une piqûre, sur la peau de la victime avec le réservoir et la glande à venin. Elles ne piquent que si elles se sentent menacées et libèrent une phéromone alertant la colonie du danger.

Bien que tous les types d'abeilles ont un potentiel d'attaquer l'homme, les abeilles africaines ou africanisées sont les plus impliquées, elles sont connues par leur caractère agressif de défense et attaquent par essaim.

Les études menées ont montrées que la composition du venin d'abeille varie en fonction de l'âge de l'abeille, de la caste (reine ou ouvrière) et de l'espèce ; Cette composition peut varier même au sein de la même espèce (1).

Une abeille est capable de livrer une quantité allant de 50 µcg à 140 µcg de venin lors d'une seule piqûre (2). Les venins inoculés sont nocifs, soit par leur quantité (piqûres multiples), soit parce que le sujet piqué est allergique.



Les réactions que développent certains patients sont souvent locales et ne nécessitent dans la plupart du temps aucun traitement médical. Cependant, dans certains cas, ces réactions sont générales et peuvent mettre en danger le pronostic vital du patient. En effet, l'envenimation massive par piqûres d'abeilles est capable d'altérer le fonctionnement de plusieurs organes et peuvent engendrer ainsi une hémolyse, une insuffisance rénale aiguë, une rhabdomyolyse, une thrombocytopénie, une atteinte cardiovasculaire, digestive et même nerveuse.

Quand le sujet est allergique, une seule piqûre suffit à déclencher une cascade de réactions anaphylactiques pouvant être fatale.

Etant donné tous ces éléments, l'étude de l'envenimation grave par piqûres d'abeilles serait sans doute d'une grande utilité.

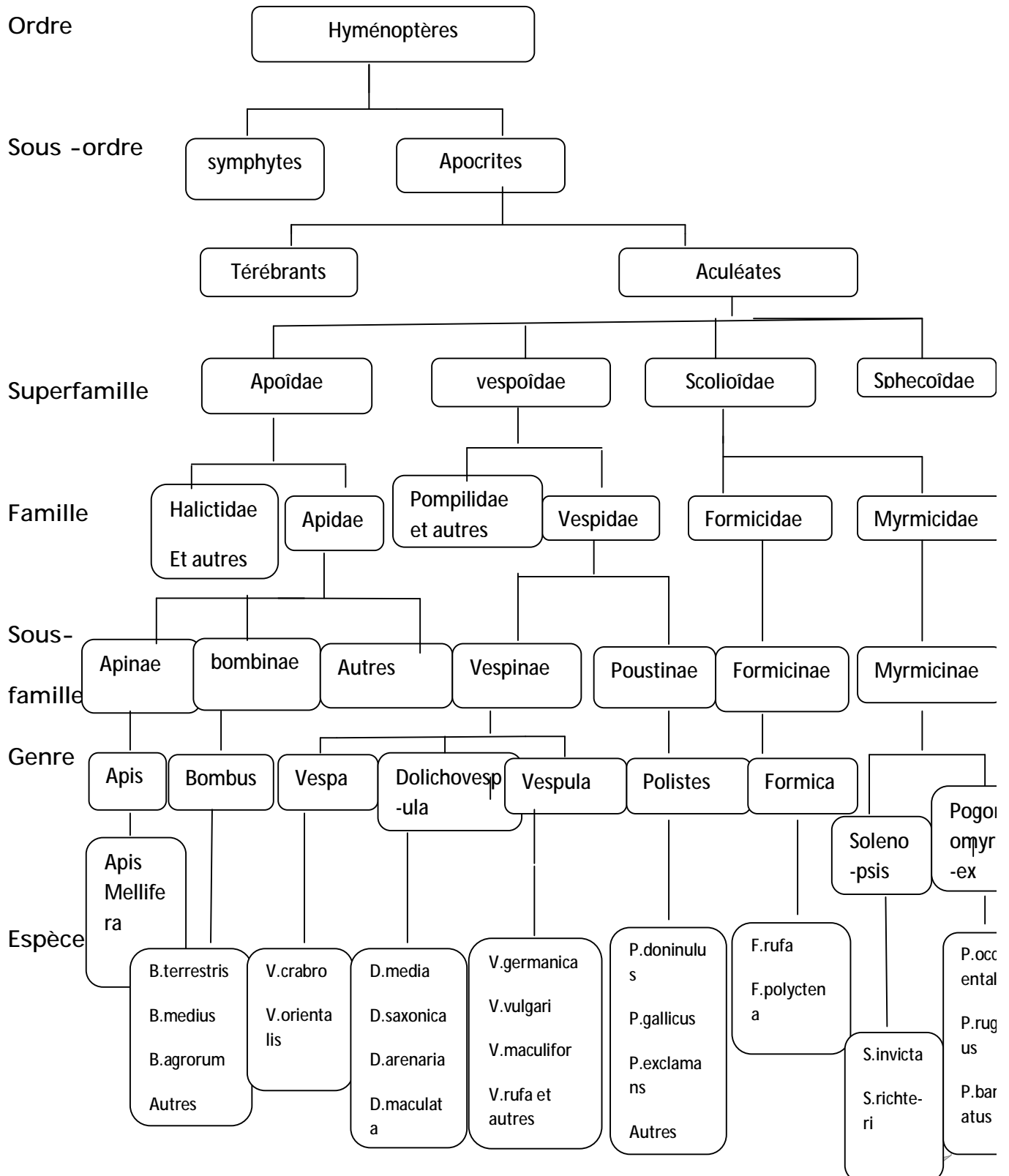
Dans la présente thèse, nous avons d'abord commencé par donner un rappel concernant les abeilles (leur classification, description de l'appareil piqueur, composition du venin...), nous avons fait par la suite un survol sur l'épidémiologie des piqûres d'abeilles, puis nous nous sommes intéressés à la physiopathologie des réactions allergiques et toxiques, leurs manifestations cliniques, le diagnostic, le traitement et la prévention.

Dans une dernière partie, nous présentons un cas clinique d'envenimation grave par piqûre d'abeille.

# RAPPEL CONCERNANT LES ABEILLES

## I. Classification de l'abeille

La hiérarchie taxonomique de l'abeille selon la classification de Chinery est représentée ci-dessous: (3).



L'abeille vit dans une société très structurée qui regroupe des individus de trois castes différentes : une reine, plusieurs milliers d'ouvrières et quelques centaines de mâles.

Chaque abeille possède un appareil piqueur (ou venimeux) constitué d'un aiguillon relié à un complexe glandulaire qui secrète le venin.

## II. Description de l'appareil piqueur

### 1. L'aiguillon:

Il est barbelé et couvert de muscles puissants qui continuent à injecter le venin après la piqûre (4).

Après la piqûre, l'abeille ouvrière ne peut pas retirer son aiguillon elle va mourir plus tard car une partie de son abdomen a été arraché. La reine quant à elle, ne meurt pas car elle possède un aiguillon lisse qui peut être retiré facilement après la piqûre (5).



Figure 1: Appareil piqueur  
(Courtesy of Zachary Huang,  
PhD)



Figure 2: Sac à venin  
(Courtesy of Zachary Huang,  
PhD)

## 2. Le complexe glandulaire:

Deux glandes débouchent au début de l'aiguillon :

- a) Une glande acide mesurant environ 5 mm, contient un réservoir à venin qui sert à stocker le liquide acide sécrété par la glande.
- b) Une glande alcaline ou glande de Dufour, secrète un liquide atoxique sert de tampon pour diminuer l'acidité du venin. Ce liquide permet de lubrifier l'appareil inoculateur (4).

La quantité du venin libérée lors d'une piqûre varie d'une espèce à une autre et même au sein de la même espèce. Le sac à venin peut contenir jusqu'à plus de 300 µg de venin (6). Toutefois, la quantité libérée lors d'une piqûre est moindre, allant de 50 µg (2) à 140 µg (7).

## III. Composition du venin:

Le venin d'abeille est composé de trois catégories de constituants : enzymes, peptides et amines vaso-actives.

Les allergènes sont généralement des enzymes alors que les toxines sont généralement des peptides excepté la mélittine qui est un allergène peptidique (8).

## 1. Enzymes:

### Phospholipase A2 (Api m1):

C est l'allergène le plus important et représente 10 à 20% du poids sec du venin. Elle a un poids moléculaire d'environ 15.2 kDa. Il s'agit d'une glycoprotéine de 134 acides aminés, elle entraîne une dissolution des membranes cellulaires en agissant sur les phospholipides membranaires.

Elle agit en synergie avec la mélittine pour détruire les membranes cellulaires (9). En effet, elle n'a pas d'effet cytolytique tout seul, mais la grande affinité de la mélittine pour les phospholipides membranaires potentialise son action aboutissant à une destruction des membranes. La Phospholipase A2 et la mélittine sont responsables de l'hémolyse des globules rouges (10).

### Hyaluronidase (Apis m2):

Elle aussi est un allergène puissant et représente 1 à 2% du poids sec du venin (10). Elle a un poids moléculaire de 40.7 kDa à 60 kDa (11).

Elle augmente la perméabilité capillaire et permet ainsi au venin de diffuser après son inoculation. Cette enzyme coupe l'acide hyaluronique qui est un des composants du tissu conjonctif, permettant ainsi aux autres allergènes et toxines de diffuser et d'infiltrer les tissus ; c'est pour quoi cette enzyme est appelée aussi « spreading factor » (8).

### Phosphatase (Api m3):

Il s'agit d'une glycoprotéine représentant 1 à 2% du poids sec du venin, avec un poids moléculaire de 43.9 kDa. Elle entraîne une hydrolyse des

phosphomonostères en deux étapes impliquant une histidine au niveau du site actif (12).

## 2. Peptides:

### Mélicitine (Apm4):

La mélicitine représente 50% du poids sec du venin. Il s'agit d'un peptide basique d'environ 2.8 KDa, qui n'est pas très allergisante (9-10). Elle est constituée de vingt six acides aminés, et représentent le constituant le plus toxique du venin d'abeille.

Elle augmente la perméabilité membranaire et altère son intégrité.

C'est un agent cytolytique majeur responsable d'une douleur importante avec réaction inflammatoire durable.

Elle entraîne une contraction des muscles squelettiques, cardiaques et des vaisseaux avec dilatation vasculaire conduisant à une hypotension artérielle ainsi qu'une dépolarisation nerveuse.

Elle a aussi une action hémolytique et agit en synergie avec la Phospholipase A2 (8-10).

### Mast cell degranulating peptid (MCD):

Il s'agit d'un polypeptide qui représente 2% du poids sec du venin (8-10). Il est constitué de vingt deux acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 2.6 KDa. Il ne s'agit pas d'allergène mais d'une toxine majeure. MCD, comme son nom l'indique, il entraîne une dégranulation des mastocytes avec comme conséquence une libération de l'histamine (8).

### Apamine :

Il s'agit d'un polypeptide de dix huit acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 2 KDa. Elle représente 2% du poids sec du venin, elle est neurotoxique du fait de son capacité de bloquer les canaux sodiques et calciques post synaptique, qui à leur tour vont bloquer les voies adrénergiques, cholinergiques et purinergiques (9).

### Apis m6:

Elle représente 1 à 2% du venin brut avec quatre iso formes. C'est un allergène mineur. Son activité biologique n'est pas encore connue (13-14).

### Apis m7:

C'est une protéine allergénique de 39 kDa (15).

### Adolapine:

Le venin d'abeille contient 1% d'Adolapine qui a un poids moléculaire de 15 kDa. Cette protéine possède une activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique.

## 3. Amines vasoactives

Elles entraînent des réactions anaphylactoides proches de celles causées par la dégranulation des mastocytes et des basophiles dépendantes des IgE.

Elles sont responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire permettant une diffusion plus large du venin dans tout le corps et entraînent douleurs et inflammations.

Parmi ces amines, on trouve l'histamine qui présente en quantité faible de 0.7 à 1.6%, elle est responsable de douleur et d'une réaction inflammatoire importante, mais les réactions liées à l'histamine qui se voient lors d'envenimation par les abeilles sont dues à une histaminolibération endogène initiée par d'autres constituants (10).

Le venin contient aussi en faible quantité de l'adrénaline et de la dopamine qui entraînent une vasoconstriction et limitent la propagation du venin (16).

D'autres constituants du venin seront retrouvés dans le tableau suivant :

Tableau N° 1: Constituants du venin:

Peptides	Secarpine Tertiapine Inhibiteur de protéase Procamine A, B Minimine Cardiopep
Enzymes	Acide phosphomonoestérase Glucosidase Lysophospholipase
Amines vaso actives	Leukotriène Noradrénaline
Composants non peptidiques	Glucose Fructose
Lipides	6 phospholipides
	Acide r-aminobutyrique Acide B-aminoisobutyrique



# EPIDEMIOLOGIE

## I. Prévalence de la sensibilisation

La sensibilisation est définie par des tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs. La prévalence de la sensibilisation n'est pas uniforme selon la catégorie de la population. En effet, chez les adultes, elle varie entre 1.54 (17) et 30% (18), alors que chez les enfants elle est de 3,7% (19).

Chez les apiculteurs, cette prévalence est beaucoup plus importante par rapport aux autres catégories de la population du fait de leur forte exposition aux abeilles. Elle peut osciller entre 36 et 79% (19).

Les différences constatées peuvent s'expliquer entre autres par les divergences qui existent entre les méthodes utilisées, ou par les différences climatiques. Dans les régions chaudes, les abeilles sont actives pendant toute l'année et sont plus agressives, alors que dans les régions froides, elles sont actives et nombreuses seulement en fin de printemps et en été (20).

## II. Prévalence des réactions locorégionales

Il est connu que les réactions locales sont plus fréquentes que les réactions systémiques. Cette prévalence varie chez la population générale entre 0,54 (17) et 26,4% (21). Particulièrement chez les enfants, elle est de 19% (19). Elle est encore plus élevée chez les apiculteurs : 38% (22).

### III. Prévalence des réactions systémiques

La prévalence des réactions systémiques aux piqûres d'abeilles varie selon plusieurs études épidémiologiques, entre 0,3 et 7,5 (19-21-22-23-24-25). Elles sont plus fréquentes chez les apiculteurs et varient, selon des études, entre 14% et 43% (1-26). Le niveau le plus bas de cette prévalence est retrouvé chez les enfants, il varie entre 0.15% et 0.3% (21-27). Par rapport aux adultes, les enfants présentent une fréquence des réactions cutanées isolées plus élevées tandis qu'ils présentent des fréquences de symptômes vasculaires ainsi que des chocs anaphylactiques plus faibles.

### IV. Risque d'évolution d'une réaction locorégionale vers une réaction générale

Le risque qu'une réaction locorégionale évolue vers une réaction générale varie de 5% à 14% chez les adultes tandis qu'il peut aller de 2% à 4% chez les enfants (28).

L'intérêt aux études d'épidémiologie de l'allergie au venin d'hyménoptères a commencé, aux Etats unis, pendant les années 70, s'étendant par la suite vers les années 80 et 90, jusqu'à l'Europe et l'Australie lorsque cette pathologie a commencé à devenir un véritable problème de santé. Les résultats des études menées depuis lors et jusqu'aujourd'hui présentent toujours des différences l'une par rapport à l'autre. Ces divergences peuvent être expliquées par plusieurs facteurs notamment le type de population étudiée : une population prise dans son ensemble ou juste une partie d'elle telle que la population rurale, population

des enfants ... etc. On peut citer également la taille de l'échantillon, la méthode de collecte de données et l'espèce d'hyménoptère étudié.

Une analyse de plusieurs publications a montré que même avec des méthodes très similaires, des différences importantes sont encore observées. Ce qui implique l'existence d'autres facteurs de distorsion. C'est pour cette raison, il semble ne pas fiable d'extrapoler les résultats des études menées dans un pays à un autre où aucune étude n'a été entreprise (23).

Le tableau suivant apporte plus d'informations concernant la prévalence de l'allergie aux venins d'hyménoptères selon des études faites dans plusieurs pays.

Tableau N° 2 : Prévalence de l'allergie au venin d'hyménoptère

Auteurs	Pays	Prévalence en %
Müller (29)	Suisse	2.8
Herbet (30)	Canada	3.5
Golden (31)	Atlantic	21.9
Charpin (32)	France (Marseille)	8.6
Shimizu (18)	Japon	30
Grigoreas (33)	Grèce (Athènes)	7.7
Navarro (23)	Espagne (employés d'une usine d'automobile dans la province de valencia)	7.6
Marqués (17)	Espagne (population générale partout en Espagne)	1.54

La prévalence retrouvée par Navarro en Espagne (7.6%) est très similaire à celle retrouvée par Grigoreas en Athènes (7.7%), ou celle retrouvée par Charpin en Marseille (8.6%). Ces études ont été menées avec une méthodologie et dans des conditions géo-climatiques similaires. En Espagne, les différences observées entre l'étude de Navarro et celle de Marqués s'expliquent par le fait que les populations choisies ainsi que les régions où ces études ont été menées diffèrent l'une de l'autre.

Par ailleurs, les études menées dans les régions où le climat est continental révèlent des niveaux inférieurs de prévalence. On cite par exemple le niveau trouvé par Muller en Suisse (2.8%) et celui de Herbet en Canada (3.5%). L'étude réalisée par Golden dans la zone atlantique a montré un niveau de prévalence plus élevé soit (21.9%). Au Japon, où le climat est caractérisé par une forte humidité, Shimizu a trouvé une prévalence de l'allergie aux guêpes très élevée, soit 30%, chez des ouvriers travaillant dans un environnement urbain.

Le tableau 3 renseigne sur la prévalence des réactions systémiques selon des études menées dans plusieurs pays.

Tableau N° 3 : Prévalence des réactions systémiques

	Pays	Prévalence en %
Herbert (30)	Canada	1.2
Charpin (34)	France	1.9
Björnsson (35)	Suède	1.5
Shimizu (18)	Japon	6
Grigoreas (33)	Grèce	3.1
Fernandez (21)	Sud-est Espagne	3.1
Navarro (23)	Espagne	2.3
Marqués (17)	Espagne	1

Les prévalences des réactions systémiques retrouvées par Navarro (2.3%), Charpin (1.9%), Fernandez (3.1%) et Grigoreas (3.1 %) selon des études effectuées dans un climat méditerranéen avec des méthodologies similaires ne sont pas très différentes. Cependant, les études menées dans des zones ayant un climat continental donnent des chiffres plus bas. Au Japon où le climat est très humide, Shimizu a trouvé des résultats plus élevés (6%).

Le tableau 4 relate des niveaux de la prévalence locorégionales selon des études menées dans plusieurs pays.

Tableau N° 4 : Prévalence de réactions locorégionales

	Pays	Prévalence en %
Grigoreas (33)	Grèce	4.6
Charpin (34)	France	7.4
Stuckey (36)	Australie	4.3
Müller (29)	Suisse	1.5
Shimizu (18)	Japon	24
Herbet (30)	Canada	2.3
Fernandez (21)	Sud Est Espagne	26.4
Navarro (23)	Espagne	5.3
Marqués (17)	Espagne	0.54

L'analyse de ces données révèle l'existence d'une grande variabilité dans les résultats. Laquelle variabilité peut être expliquée par la présence d'une divergence des critères diagnostiques pour déterminer les réactions locorégionales et par le manque d'études réalisées dans la population générale. Néanmoins, l'influence du climat semble aussi importante étant donné que ces études ont été menées dans des climats différents.

## V. Incidence de la mortalité

L'incidence de la mortalité par piqûre d'hyménoptères semble être diminuée allant de 0,03 à 0,48 /M/an (28-37-38-39). Cependant le nombre réel peut être sous estimé vu la présence d'IgE spécifiques dans 23% des sérums d'échantillons pris, en post mortem, des sujets décédés subitement à l'extérieure et de façon inexplicquée (40). La plupart de ces réactions mortelles par piqûre d'hyménoptères (40% à 85%) survient chez des sujets sans histoire de réaction anaphylactique antérieure (37-41).

Aux Etats Unis, on estime qu'environ 40 personnes décèdent chaque année suite à des piqûres d'hyménoptères. La majorité de ces cas est due à des réactions anaphylactiques (38). Quant à la France, les piqûres d'hyménoptères tuent environ 400 personnes chaque année (42).

## VI. Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque qui influencent la survenue de l'allergie, mais il faut d'abord distinguer entre les facteurs qui augmentent le risque de recevoir une piqûre et ceux associés à un risque élevé de développer une réaction sévère. La zone, le climat, la température et certaines occupations ou activités comme l'apiculture, l'agriculture, le jardinage... etc. sont des facteurs qui influencent le risque de recevoir une piqûre. Ainsi, les piqûres d'abeilles sont plus fréquentes dans les régions rurales par rapport aux zones urbaines, et dans les pays où le climat est méditerranéen par rapport à ceux où le climat est continental. Quant au sexe, il paraît que les hommes sont plus à risque que les femmes du fait de leur forte exposition (17-23).

Relativement à la sévérité d'une réaction ultérieure, plusieurs facteurs sont impliqués, on peut en citer :

- L'intervalle de temps séparant les piqûres :

Un intervalle court entre les piqûres augmente le risque de réaction systémique lors d'une nouvelle piqûre (43). Mais, lorsque cet intervalle augmente le risque diminue progressivement, mais reste toujours dans un niveau de 20-30% même après 10 ans (44).

- Le nombre de piqûres :

Si le sujet est fréquemment piqué, cela semble induire une tolérance. Effectivement, selon des études réalisées chez des apiculteurs, 45% de ceux qui ont subi moins de 25 piqûres par an avaient une histoire de réactions systémiques alors que ceux qui ont eu plus de 200 piqûres par an n'avaient rapportés aucune réaction systémique (22-27). Par contre, les familles des apiculteurs ont plus de risque de développer une allergie au venin d'abeilles car ils sont souvent piqués mais le nombre de piqûres est insuffisant pour les protéger (45).

- La sensibilité au venin :

Le risque de faire une réaction générale chez un sujet adulte asymptomatique et sensibilisé (sans histoire de réaction systémique mais avec un test cutané positif) est estimé à 17% (44).

- La sévérité de la réaction initiale :

Le risque de développer une réaction systémique à une nouvelle piqûre varie entre 5% et 15% après une réaction locale étendue (28-46). Alors qu'après une réaction générale légère, il est de 18% chez l'enfant (47-



48) et de 14% à 20% chez l'adulte (49). Par ailleurs, en cas de réaction antérieure sévère chez l'adulte, ce risque peut être de 79% (50).

- L'âge :

Des études ont montrés qu'environ 60% des réactions systémiques chez l'enfant sont légères, par contre, chez l'adulte environ 70% des symptômes sont respiratoires et cardiaques (51). Par ailleurs, Les sujets âgés développent très souvent des réactions sévères (51) et ont un taux de mortalité plus élevé que chez l'enfant et l'adulte (28).

- La pathologie cardiovasculaire, traitement par bêtabloqueurs :

Des études ont montrés que les maladies cardiovasculaires (37-52) et le traitement par les bêtabloqueurs (52) sont particulièrement associés à des réactions sévères.

- Le type d'insecte :

Les patients allergiques au venin d'abeille ont un risque plus important de faire une réaction systémique à une nouvelle piqûre que ceux avec une allergie au venin des vespides (53-54-55-56).

- La mastocytose et/ou l'augmentation de la tryptase sérique :

Plusieurs cas rapportés suggèrent que les réactions sévères ou même mortelles surviennent particulièrement chez des patients ayant une mastocytose (57-58-59-60). Par ailleurs, une tryptase basale sérique élevée a été associée à des réactions anaphylactiques sévères (61-62)

- L'atopie :

Les études sont controversées à ce sujet, certains auteurs ne la considère pas comme facteur de risque (23-63), tandis que d'autres

suggèrent qu'il y a une corrélation significative entre les pathologies atopiques, à titre d'exemple, l'asthme, la rhinite saisonnière, l'eczéma, l'allergie alimentaire, et l'allergie au venin d'hyménoptères, en particulier chez les apiculteurs et les prédispose à faire des réactions plus sévères (64). En effet la prévalence de l'atopie chez les apiculteurs, varie de 20% à 51.7% (51-52-64-65-66).

## VII. Evolution de la réaction allergique dans le temps

En l'absence de nouvelles piqûres, la sensibilisation décroît spontanément avec le temps. Dans le mois qui suit une piqûre, 30% des sujets ont des tests cutanés positifs. 30% de ces derniers ont un test négatif après deux ans et 50% après trois ans. Par la suite, la fréquence des tests cutanés positifs diminue en moyenne de 10% par an. Cette diminution est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte (45).

Le risque de réaction ultérieure chez un patient allergique dépend de la gravité de la réaction initiale. Ce risque peut être estimé à 5% en cas de réaction initiale locale étendue, entre 14 et 24% après une réaction générale légère, et entre 34 et 51% après une réaction sévère (67).

# PHYSIOPATHOLOGIE

## I. Mécanisme immunologique

### 1. Définition:

Une réaction allergique ou d'hypersensibilité se définit comme une réaction immunologique anormale et spécifique de l'organisme lors d'un contact avec une substance étrangère (allergène) survenant chez un individu sensibilisé.

Le système immunitaire reconnaît ces antigènes et produit des anticorps spécifiques (immunité humorale) ou des lymphocytes T sensibilisés (immunité cellulaire) (68).

La réaction anaphylactique se définit comme une réponse immunitaire spécifique principalement induite par les anticorps de type IgE (hypersensibilité immédiate), responsables d'une dégranulation des mastocytes et des basophiles. Le choc anaphylactique représente la manifestation la plus grave de l'anaphylaxie, (68).

### 2. Classification des réactions allergiques

Les réactions allergiques peuvent être classées en quatre catégories : les réactions d'hypersensibilité de type I, type II, type III ou de type IV. Elles sont résumées comme suit (69):

- Hypersensibilité de type I :

Il s'agit d'une réaction allergique immédiate principalement induite par des IgE spécifiques, entraînant une libération de médiateurs par les basophiles et les mastocytes. Il y a plusieurs pathologies qui impliquent ce type d'hypersensibilité, par exemple la crise d'asthme, la rhinite, la conjonctivite allergique, l'allergie à certains médicaments et aliments et l'allergie aux venins d'hyménoptères.

- Hypersensibilité de type II :

C'est une réaction cytotoxique (allo-immunisation), elle implique principalement les IgG et les IgM spécifiques et entraîne une lyse cellulaire plus ou moins complète, complément dépendante. Elle se voit dans les cytopénies médicamenteuses, l'incompatibilité fœto-maternelle et les réactions transfusionnelles.

- Hypersensibilité de type III :

Il s'agit d'une réaction à complexe immun qui fait appel principalement aux complexes antigène-anticorps (IgM, IgG ou IgE spécifiques), ces derniers agissent localement et activent le complément. Ce type de réaction peut être rencontré dans les pneumopathies et les néphropathies immuno-allergiques, la maladie sérique, la maladie du poumon de fermier et la maladie des éleveurs d'oiseaux.

- Hypersensibilité de type IV :

Elle correspond à une hypersensibilité cellulaire (retardée), les principaux acteurs impliqués sont les lymphocytes T spécifiques qui se chargent d'une infiltration des cellules immunocompétentes sur le site

d'introduction de l'antigène avec production de cytokines inflammatoires. On la retrouve dans l'eczéma de contact et les dermatoses allergiques.

### 3. Mécanisme des réactions anaphylactiques

Les accidents d'anaphylaxie sont des réponses immunitaires spécifiques induites par des anticorps de type IgE, il s'agit d'une hypersensibilité immédiate. Les IgE sont synthétisées lors du premier contact du corps avec l'allergène, appelé « contact préparant » ne s'accompagnant pas de signes cliniques. Lors de la réexposition à l'allergène, les IgE fixés à la surface des basophiles circulants et des mastocytes tissulaires réagissent avec l'allergène et entraînent une libération immédiate des substances préformées contenues dans les granules des mastocytes en même temps que la production de nouvelles substances, c'est le « contact déclenchant ». Les médiateurs préformés sont immédiatement libérés incluant l'histamine, les protéases et les facteurs chimiotactiques. Ces médiateurs primaires sont libérés dans des minutes et ont un effet très rapide sur le corps humain (70):

- L'histamine:

Entraine une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire ce qui est responsable d'un œdème local, chaleur et rougeur. L'histamine provoque également une broncho constriction, la sécrétion d'acide gastrique avec augmentation du péristaltisme, la sécrétion du mucus bronchique, la vasodilatation des artères pulmonaires et coronariennes ainsi que les effets chronotropes et inotrope positifs au

niveau du myocarde. Il recrute également d'autres cellules inflammatoires.

- Les enzymes :

Les enzymes libérées sont, la tryptase, l'hyaluronidase, la chymase, la kininogénase... Elles sont responsables d'une altération du tissu conjonctif et de la membrane des vaisseaux et provoquent une augmentation de la perméabilité capillaire.

- Les facteurs chimiotactiques :

Ils provoquent une attraction des éosinophiles et des neutrophiles qui produisent d'autres médiateurs qui prolongent et augmente la réaction initiale.

Les mastocytes et les autres cellules inflammatoires notamment les éosinophiles et les neutrophiles synthétisent d'autres médiateurs qui ont un effet plus prolongé, incluant les prostaglandines, les leukotriènes, le facteur d'activation plaquettaire (PAF), et autres.

- Les leukotriènes :

Ce sont des dérivés de l'acide arachidonique par la voie de la lipo-oxygénase, ils sont d'origine mastocytaire.

- Les prostaglandines :

Il s'agit des dérivées de l'acide arachidonique par voie de la cyclo-oxygénase, elles sont surtout synthétisées par les mastocytes pulmonaires.

Les leukotriènes et les prostaglandines provoquent aussi, comme l'histamine, une broncho constriction, une vasodilatation et une

augmentation de la perméabilité capillaire, mais leur début est retardé de quelques heures, et leurs effets sont plus durables.

- Le facteur d'activation plaquettaire:

Il est sécrété par les mastocytes, les plaquettes, les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Il entraîne une agrégation des plaquettes et des neutrophiles et une attraction des éosinophiles. Il provoque une broncho constriction et stimule la production du mucus bronchique, il induit aussi une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

- Les autres médiateurs :

L'oxyde nitrique qui joue un rôle important dans la vasodilatation, la sérotonine, la bradykinine et le calcitonine-gene related peptide.

- L'adrénaline et la noradrénaline :

Leur taux augmente dès les premières minutes d'une réaction anaphylactique, puis, revient à la normale en 30 minutes.

#### 4. Les manifestations anaphylactoides

Elles sont liées à une histaminolibération non spécifique secondaire à l'action toxique de la substance au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles. La réaction clinique est généralement moins grave qu'au cours de la réaction immunologique car la libération d'histamine est moins massive et le rôle de médiateurs néoformés est négligeable (71).

# CLINIQUE

Les réactions que développe notre organisme suite à une piqûre d'abeille peuvent relever d'un mécanisme non immunologique (réaction normale et toxique) ou d'un mécanisme immunologique de type allergique. Ces réactions peuvent être locales ou généralisées. Des accidents pseudo-allergiques peuvent également survenir.

## I. Les réactions normales

Une réaction locale simple avec une douleur locale passagère, démangeaison et gonflement local est une réponse normale aux piqûres et elle est due aux effets vasoactifs de certains composants du venin (72). Cette réaction ne dépasse pas 10 cm et se résorbe en moins de 12 heures sans laisser de séquelles.

## II. Les réactions toxiques

Elles sont liées à la toxicité directe du venin injecté en quantité importante lors de piqûres multiples (73). Les symptômes seront plus intenses en fonction du nombre de piqûres. Elles peuvent être soit des :

### 1. Réactions locales

Elles se résument en douleur locale, érythème et œdème, parfois des lésions papuleuses au point de piqûre. Ces signes sont rapidement régressifs en quelques jours (74). Elles peuvent être dangereuses si la piqûre est oropharyngée entraînant un œdème local et comportant ainsi un risque



vital(75). Une piqûre oculaire peut provoquer une infection, un glaucome ou une cataracte (76).

## 2. Réactions généralisées

Ces réactions incluent des signes digestifs (nausées, vomissement, diarrhée), des signes neurologiques (céphalées, convulsions, coma), fièvre et urticaire (74). Ces symptômes systémiques se développent souvent dans les 24 premières heures; mais parfois ils peuvent être retardés (2- 6 jours), (1).

Les effets systémiques incluent, également, une hémolyse avec une hémoglobinurie. Une rhabdomyolyse peut survenir entraînant une augmentation des CPK dans le sérum et du lactate déshydrogénase, une cytolyse hépatique avec élévation des enzymes hépatiques sériques ou une thrombocytopénie peuvent survenir en l'absence de coagulation intra vasculaire disséminée (1).

L'insuffisance rénale due à une nécrose tubulaire aigue est fréquemment observée mais les patients répondent en général bien à une dialyse et les troubles sont souvent réversibles.

L'insuffisance rénale aigue est en général due aux produits de dégradation suite à la rhabdomyolyse et à l'hémolyse, mais dans certains cas elle survient seule. Ce qui laisse supposer que le venin possède un effet néphrotoxique direct (77-78-79-80-81).

Par ailleurs, des auteurs ont rapporté la survenue de dégâts sous endocardiques avec une élévation des enzymes cardiaques à cause des

effets toxiques directs du venin et ceci en l'absence d'hypotension et d'anaphylaxie, (82-83).

En outre, des anomalies d'électrolytes peuvent apparaître telles que l'hyperkaliémie qui peut être secondaire à une rhabdomyolyse, une hémolyse ou une nécrose tubulaire aigue (77-78-79-80-81).

On estime qu'un minimum de 50 piqûres peut provoquer une toxicité systémique chez l'adulte, alors que chez l'enfant le nombre exact est moins précis (73).

Les envenimations massives se produisent rarement chez l'enfant et ce malgré le grand risque qu'il court étant donné son incapacité de fuir devant une attaque par les abeilles, son index de masse corporelle /venin qui est diminué, et son propension de provoquer une ruche (81).

En cas d'envenimation massive, Les réactions toxiques peuvent entraîner le décès principalement avec plus de 500 à 1000 piqûres. Cependant, on a rapporté dans la littérature un cas de décès après 150 piqûres (84) et un survivant après 2000 piqûres d'abeilles (79). Le décès survient dans 16 heures à 12 jours après la piqûre (77-81).

Le décès est le résultat de l'insuffisance rénale due à la dégradation des produits de l'hémolyse, de la myolyse et des lésions rénales qui en résultent, ou bien de l'arrêt cardiaque dû aux complications de la toxicité du venin (10).

### III. Les réactions allergiques

L'allergie au venin, comme elle est définie dans la nomenclature de l'allergie récemment révisée, peut être due soit à des mécanismes immunologiques (allergie IgE dépendante ou non IgE dépendante), ou à des mécanismes non immunologiques (85).

Les accidents d'ordre allergiques après une piqûre d'abeille sont en général immédiats et liés à la présence d'IgE spécifiques. Néanmoins des réactions retardées dont l'origine n'est pas toxique et dont la nature immunologique n'est pas bien évidente peuvent parfois être observées.

Les réactions allergiques ne dépendent pas de la dose du venin injecté, une seule piqûre suffit à les déclencher.

#### 1. Les manifestations immédiates

Il existe deux types de réactions :

##### 1.1. Réactions locales

Les réactions allergiques locales sont étendues et s'accompagnent d'un érythème et d'une induration supérieure à 10 cm plus ou moins prurigineuse, avec présence d'œdème. Elles durent de 24h à 48h et disparaissent dans un délai de 3 à 10 jours. (74-86).

Ces réactions ne représentent pas un danger pour la vie à moins qu'elles touchent les voies aériennes, car un œdème de la glotte peut se développer entraînant un syndrome asphyxique. Elles peuvent, également, engendrer la perte d'une fonction lorsqu'elles atteignent par exemple un

membre ou si elles sont à proximité d'un œil. Parfois, ces réactions se compliquent d'infection secondaire (72).

## 1.2. Réactions généralisées

Le sujet peut déclarer une réaction systémique avec un ou plusieurs signes ou symptômes de l'anaphylaxie. Certaines réactions anaphylactiques peuvent se limiter à des manifestations cutanées (urticaire, prurit angioedème), d'autres ont un effet plus large avec des signes respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinales, neurologiques et autres.

- Les signes cutanés :

Ils sont presque toujours présents, ils touchent premièrement les régions les plus riches en mastocytes (la face, le cou et la région antérieure du thorax) puis se généralise rapidement. Ils se manifestent par une urticaire ou un érythème maculopapuleux. L'œdème de Quincke touche la face et le cou avant de s'étendre au larynx et de se généraliser avec un risque d'asphyxie.

Les manifestations cutanées sont absentes en cas d'état de choc d'emblée.



Figure 3: Urticaire

*courtesy of Dr. Raymond J. Mullins,  
allervcapital.com.au*

- Les signes respiratoires :

Ils atteignent les voies aériennes supérieures et inférieures provoquant une rhinorrhée, une obstruction nasale et une toux sèche.

Un bronchospasme peut survenir accompagné d'une oppression thoracique, d'angoisse et de cyanose, il est quasi systématique chez le tabagique et le patient asthmatique. Enfin un œdème aigu du poumon et un arrêt respiratoire peuvent survenir.

- Les signes cardiovasculaires :

La vasodilatation et l'accroissement de la perméabilité capillaire avec fuite du liquide plasmatique entraînent un état de choc hypovolémique avec tachycardie. En cas de réaction sévère, une arythmie, un angor ou un infarctus du myocarde peuvent exister. Une bradycardie peut s'observer chez les patients traités par des bêtabloquants ou lorsque l'hypotension est brutale.

- Les signes digestifs :

Il s'agit d'une sensation de goût métallique dans la bouche, de nausées -vomissements, de diarrhée, de crampes et parfois d'hématémèses.

- Les signes neurologiques :

L'hypoperfusion cérébrale dans le cadre d'un collapsus cardiovasculaire peut expliquer la survenue de céphalées, vertiges,

confusions, troubles visuels, convulsions voire même une perte de connaissance.

- Autres signes :

Des contractions utérines, des signes de conjonctivite sont parfois présents (70).

On définit quatre stades de gravité croissante selon la classification de Mueller, voir le tableau suivant :

Tableau N°5 : Classification des réactions générales immédiates de Mueller

Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	Manifestations du grade I avec en plus	Manifestations du grade II avec en plus	Choc anaphylactique avec
Urticaire généralisée, prurit Malaise ou anxiété	Œdème angioneurotique Vertiges Oppression thoracique Manifestations digestives Paresthésies des extrémités	Œdème laryngé Bronchospasme Confusion Impression de mort imminente	Vasoplégie Tachycardie Extrémités froides Hypotension Incontinence Collapsus fatal

## 2. Les manifestations retardées ou semi-retardées

Elles sont rares, leur mécanisme immunologique n'est pas toujours connu, elles apparaissent 1 à 15 jours après la piqûre.

Un syndrome neurologique central ou périphérique peut apparaître. On décrit ainsi des syndromes de Guillain-Barré, des neuropathies périphériques, des encéphalopathies graves. On peut également observer une atteinte rénale sous forme de néphrite, glomérulonéphrite ou de néphrite tubulo-interstitielle, une atteinte hématologique avec une anémie hémolytique et un purpura thrombocytopénique (87).

Par ailleurs, des manifestations évoquant une maladie sérique telle qu'une urticaire, fièvre, arthralgie, atteinte rénale ou hépatique peuvent exister (88).

## IV. Les réactions pseudo-allergiques

Une très faible proportion de sujets présente une réaction anaphylactoïde lors d'une piqûre unique. Il ne s'agit pas d'une réaction toxique ni allergique. Il s'agit souvent de patients présentant une mastocytose cutanée, soit connue soit ignorée, qui sera recherchée devant un tableau de réaction générale sans bilan allergologique spécifique positif (89).

# DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une réaction consécutive à une piqûre d'abeille repose sur l'anamnèse et les résultats des tests diagnostiques (tests cutanés et biologiques au venin).

## I. Anamnèse

L'histoire clinique est primordiale pour l'établissement du diagnostic. Elle doit inclure tous les symptômes constatés, leur vitesse d'apparition et le type d'insecte incriminé. Rare sont les cas, où celui-ci est bien identifié, et ceci est dû soit à une mauvaise connaissance entomologique, soit parce que l'insecte n'est pas vu. Mais, on peut se baser sur certains critères pour l'identifier tels que la taille, la couleur, et la persistance ou non de l'aiguillon au niveau de la piqûre.





Figure 4: L'abeille.

Survivant l'hiver, l'abeille peut donc piquer même lors de jours hivernaux, chauds et ensoleillés. Après la piqûre, le dard de l'abeille reste dans la peau.

(Spital Nertz Bern Ziegler, Berne)

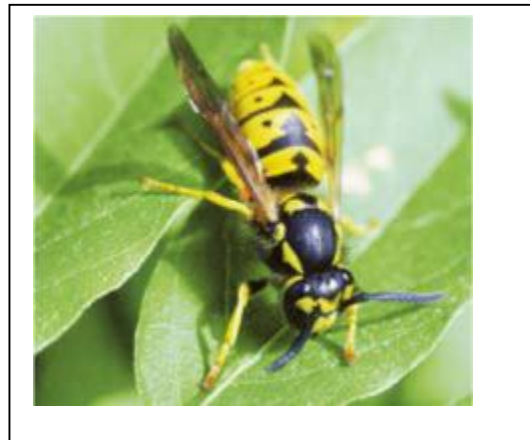


Figure 5: la guêpe.

La plupart des piqûres de guêpe a lieu en plein été et à l'automne. Les guêpes sont presque glabres, avec un corps aux rayures jaunes et noires typiques (abdomen).

(Spital Nertz Bern Ziegler, Berne)



Figure 6: le bourdon

Les piqûres de bourdon sont rares : elles ont lieu surtout lors de travaux de jardinage, dans les serres ou des plantes sont fécondées par des bourdons.

(Spital Nertz Bern Ziegler, Berne)



Figure 7: le frelon

Les frelons sont moins agressifs que les guêpes ; le risque de piqûre existe surtout à proximité d'un nid.

(Spital Nertz Bern Ziegler, Berne)

L'interrogatoire permet de déterminer le type de la réaction, la chronologie de la survenue des manifestations et leur délai d'apparition. Il permet également de rechercher la notion de piqûres antérieures et le type de réaction car même sans piqûre intercurrente la sensibilisation peut persister pour des décennies et être responsable de réaction anaphylactique aux piqûres ultérieures (90).

Il est établi qu'il y a une relation entre les symptômes observés lors d'une piqûre initiale et ceux lors d'une piqûre ultérieure. En effet, si la piqûre s'est produite sans réaction systémique, il pourrait y avoir moins de risque de réaction sévère suivante, mais cela semble ne pas être la règle. Car, on ne peut pas exclure la possibilité de future réaction anaphylactique quand les tests diagnostiques révèlent des anticorps IgE spécifiques (90-91).

Le médecin doit s'intéresser à la présence de facteurs de risque tels que la prise de bêtabloquant, la vie rurale ou l'activité pratiquée par le patient.

Parfois, la réaction aux piqûres peut être sur ou sous estimée. Les symptômes peuvent être exagérés suite à la panique, à l'exercice, à la chaleur ou à la maladie cardio-respiratoire préexistante. Pour ces raisons, le médecin doit s'intéresser à la recherche des signes physiques (urticaire), à la prise de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et à l'auscultation cardio-pulmonaire ...

Des études ont souvent montré des symptômes subjectifs qui simulent l'anaphylaxie mais sans preuves objectives (91)

## II. Tests diagnostiques

Les tests diagnostiques sont indiqués chez les patients qui ont eu des réactions systémiques suite à une piqûre (92-93). Ils ne sont pas indispensables quand le risque d'anaphylaxie est estimé bas (moins de 10%). C'est le cas des patients présentant uniquement de larges réactions locales ou les enfants avec seulement des réactions systémiques cutanées (91).

### 1. Tests cutanés

Malheureusement ces tests ne servent pas de tests de dépistage et ne sont pas recommandés à ceux qui n'ont pas d'histoire de réactions allergiques systémiques à une piqûre. En fait, la moitié des réactions mortelles surviennent chez des patients sans antécédent de réaction (31).



Figure 8: Le test cutané  
(Spital Nertz Bern Ziegler,  
Berne)

Ces tests jouent un rôle prépondérant dans le diagnostic de l'allergie. Ils recherchent la présence d'anticorps spécifiques (IgE) d'un allergène au niveau des mastocytes cutanés. La fixation de l'allergène sur les IgE correspondantes provoque une dégranulation mastocytaire et une libération d'histamine responsable d'une induration et d'un érythème local. Ils sont réalisés 4 à 6 semaines après la piqûre afin d'éviter la survenue de faux négatifs causés par l'épuisement des médiateurs dans l'arrangement de l'anaphylaxie (28).

Ils sont effectués à partir d'extrait des venins standardisés. Il existe trois sortes de venin : le venin d'abeille (*Apis Mellifera*), le venin de guêpe *vespula* (yellow jacket) et le venin de guêpe poliste (*wasp*). Ils sont faits à des dilutions de 1/10000 à 1/10 (91).

Si l'agent piqûeur est connu, le test inclut seulement cet insecte, sinon un test de sensibilisation à chacun des hyménoptères volant sera justifié.

Pour réaliser le test cutané, deux méthodes pourront être utilisées ; le prick test et le test intradermique.

### 1.1. Le prick test

La technique consiste à piquer l'épiderme au travers d'une goutte d'un extrait allergénique déposé sur la peau, en utilisant des aiguilles spéciales conçues pour pénétrer de quelques millimètres dans la couche superficielle de l'épiderme.

Avant de réaliser ce test, il est nécessaire d'éliminer un dermographisme et de s'assurer que la réactivité cutanée soit conservée à l'aide de deux témoins : le témoin négatif et le témoin positif.

- Le témoin négatif est le solvant de l'allergène (glycérine). Il permet d'éliminer un dermographisme (réaction cutanée locale due à une stimulation mécanique) et doit être négatif sans réaction.
- Le témoin positif : il s'agit du chlorhydrate d'histamine ou une substance histaminolibératrice telle que le phosphate de codéine. Il permet de s'assurer de la réactivité cutanée.

### 1.2. L'intradermoréaction

L'intradermoréaction est la méthode standard, elle est effectuée habituellement avec des concentrations de venin de 0.001 µg/ml jusqu'à 1.0 µg/ml. Au dessus de ces concentrations des faux positifs peuvent se produire. On arrête l'essai lorsque le test cutané est positif (c à d le seuil de réactivité est  $\leq 0.1$  mg/ml).

Si la dose intradermique maximale est atteinte sans y avoir de réaction convenable, le test est considéré négatif (72).

Les tests cutanés sont positifs chez 65 % à 85 % des patients avec une histoire convaincante.

Les tests cutanés négatifs peuvent apparaître même après une réaction anaphylactique récente. Ceci peut survenir pendant la phase réfractaire d'anergie qui peut durer quelques semaines après la réaction. Par conséquent, ces tests devraient être répétés après 1 à 6 mois (94).

Par ailleurs, le degré de sensibilisation au test cutané n'est pas corrélé à l'intensité de la réaction à la piqûre et ne permet pas de prédire le risque d'une réaction ultérieure (86).

## 2. Le dosage des IgE spécifiques sériques

Le dosage des IgE spécifiques permet de détecter la présence d'anticorps spécifiques des principaux allergènes. Il se fait in vitro par un radioallergosorbent test (RAST). Il y a plusieurs méthodes dérivées de ce test qui peuvent aussi être appliquées.

Dans les premiers jours qui suivent une piqûre, les IgE spécifiques peuvent être diminuées ou même indétectables, puis ils augmentent habituellement dans les jours ou les semaines qui suivent. Par la suite, ils vont baisser lentement (94-95).

Des auteurs ont rapporté qu'un certain nombre de patients avec une histoire de réaction systémique avaient des tests diagnostiques négatifs (test cutané et IgE spécifiques), et ceci peut être dû soit à une insuffisance de la sensibilité des tests soit à un intervalle long entre la réaction et la réalisation du test avec un déclin spontané des IgE spécifiques (96).

L'échec de la détection des IgE spécifiques ne signifie pas toujours une diminution de la réactivité. En effet, une étude récente a rapporté l'apparition de réactions systémiques lors d'un test de provocation réaliste chez 11 parmi 51 patients ayant une histoire positive mais des tests cutanés négatifs. Par la suite une technique très sensible de RAST a été utilisée et qui a montré que sur 11 patients, 9 avaient un RAST positif avec un taux très bas des IgE spécifiques (1 ng /ml) non détecté par les tests cutanés (97). Il est recommandé donc, de répéter le test après quelques semaines chez les patients avec des IgE indétectables, (94).

Bien que le dosage des IgE spécifiques sériques est moins sensible que le test cutané, il peut être utile en cas de discordance entre un test cutané négatif avec une histoire clinique de réaction sévère (90), ou lorsque le test cutané ne peut être réalisé en cas de dermite sévère ou de prise médicamenteuse supprimant la sensibilité au test cutané (98-99). Mais, lorsqu'une désensibilisation est indiquée, le dosage des IgE spécifiques est obligatoire quelque soit le résultat des tests cutanés. Le dosage est exprimé en KU/l et en classes de 1 à 6.

Par ailleurs, il n'y a pas de relation entre le taux d'IgE spécifique et la sévérité de la réaction initiale, et il n'est pas prédictif du risque de la réaction ultérieure (74).

En outre, une double positivité des tests diagnostiques aux venins d'abeille et des vespides n'est pas rarement observée et peut être due à une vraie double sensibilité ou alors à une réaction croisée entre les épitopes des hyaluronidases des venins (100). Le test d'inhibition du RAST peut être utile pour rechercher une réaction croisée entre deux venins, ce qui permettra de poser l'indication d'une simple ou d'une double désensibilisation. Cependant, cette technique n'est pas réalisée en routine (74).

### 3. Dosage des IgG spécifiques

Le taux des IgG spécifiques reflète essentiellement l'exposition. Ils augmentent après une piqûre et ne corrént pas avec la présence ou l'absence d'une réaction allergique (28). Ils diminuent au début plus rapidement que les IgE spécifiques (95).

Chez les apiculteurs, il y a une corrélation entre les IgG spécifiques et le nombre annuel de piqûre, ainsi que le nombre d'années passées comme apiculteur (101). Mais, ils n'ont pas de valeur prédictive concernant une nouvelle piqûre que le patient soit ou non désensibilisé.

De plus, leur concentration dans le sérum ne sert pas de critère de sélection des sujets à la désensibilisation ni pour juger de son efficacité, ni dans la décision de l'arrêt de la désensibilisation.

Le dosage des IgG spécifiques pour le diagnostic de l'allergie au venin d'abeille avant ou après traitement n'est pas recommandé en routine (92).

#### 4. Dosage de la tryptase sérique basale

La tryptase est une protéase d'origine mastocytaire et elle est présentée sous trois isophormes :  $\alpha$ -tryptase, pro- $\beta$ -tryptase et  $\beta$ -tryptase (102). Il s'agit d'un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire. Le prélèvement sanguin pour le dosage doit être effectué durant les 1- 2 heures qui suivent les premiers symptômes. Il existe une corrélation significative entre le taux de la tryptase basale sérique et la sévérité de la réaction (102). De ce fait, La concentration devrait être déterminée chez tous les patients avec une histoire de réaction sévère (61-62).

#### 5. Test d'activation des basophiles

Il s'agit d'un test basé sur la technique de cytométrie de flux qui mesure les marqueurs d'activation des basophiles, comme la CD63, sur la surface des basophiles après stimulation in vitro des cellules par l'allergène (103).



D'une manière générale, le test d'activation des basophiles a montré de bons résultats pour la spécificité et la sensibilité (103).

Il est très utile pour la distinction entre une double sensibilité et une réaction croisée, ce qui est crucial pour le choix d'une simple ou d'une double immunothérapie. Il est utile aussi pour le diagnostic de l'allergie chez les patient ayant une histoire clinique de réaction systémique et chez qui le test cutané et / ou les IgE spécifiques se sont avérés négatifs. Ce test sert aussi d'outil pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation (104), mais Il est très sophistiqué et très cher et il n est pas utilisé en pratique courante.

## 6. Test de provocation réaliste

Ce test consiste à provoquer directement les symptômes d'allergie avec l'allergène suspecté.

Les tests de provocation qui consistent en une injection du venin en sous cutané ne sont pas fiables (53-105). Donc, s'ils doivent être réalisés, ils devraient utilisés des insectes vivants (106).

Ce test soulève plusieurs problèmes éthiques, en particulier le risque de réaction allergique fatale. Il doit être réalisé à l'hôpital en présence d'une équipe de réanimation expérimentée, et après avoir prévenu le patient de la possibilité d'une issue fatale éventuelle après avoir obtenu son consentement signé.

Ce test n'est pas recommandé en routine vu le risque d'augmenter la sensibilité du patient voire même de le re-sensibiliser (106). Mais, il est recommandé chez les patient désensibilisés pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation en particulier chez ceux qui ont un risque élevé d'être

repiqué, soit du fait de leur forte exposition, soit par leur propension à faire des réactions anaphylactiques sévères (92).

## 7. Autres tests

D'autres tests, tels que le test d'histaminolibération, le test de libération de leukotriène et like immunoblotting test, sont utilisés lorsque les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques demeurent négatifs chez des patients ayant une histoire de réaction anaphylactique systémique consécutive à une piqûre. Ces tests ne sont pas utilisés en routine car ils sont très chers et ils sont réalisés dans des laboratoires spécialisés (103).

### Conclusion

Le diagnostic de l'allergie au venin d'hyménoptères est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques au sein desquelles l'anamnèse et les tests cutanés occupent une place prépondérante.

On commencera, donc, par l'histoire clinique. Par la suite on réalisera, en première intention, l'intradermoréaction qui est la méthode standard du test cutané (107).

Le dosage d'IgE spécifiques, moins sensible que le test cutané, sera réalisé en cas de prise médicamenteuse pouvant influencer les résultats des tests cutanés, en cas d'affection sévère de la peau ou en cas de discordance entre un test cutané négatif chez un sujet ayant une histoire de réaction sévère (98-99).

Dans la majorité des cas, le diagnostic peut être posé à ce niveau, et les autres tests ne seront pas nécessaires.

Les autres tests diagnostiques sont de valeur limitée et ne seront utiles que dans l'étude des cas difficiles, ils ne sont pas pratiqués en routine.

Finalement, il faut toujours garder en esprit la possibilité d'éventuels faux positifs ou négatifs qui peuvent se produire dans tous les tests.

# TRAITEMENT

## I. Traitement d'une réaction locale normale

Il faut tout d'abord, enlever au plus vite et avec précaution les dards laissés par les abeilles au niveau des sites des piqûres, en évitant de presser le sac à venin pour ne pas injecter encore plus de venin. Ils devraient être raclés en utilisant un ongle ou un objet tranchant tel que le bord d'une carte à crédit (108). Puis appliquer une source de chaleur à proximité de la piqûre (une cigarette, un briqué, ou autre) pendant deux minutes, car le venin est thermolabile et se détruit vers 60°C. Ensuite, bien désinfecter avec un antiseptique. Des compresses froides et un analgésique léger sont habituellement suffisants pour soulager la douleur (108).

Si la piqûre a eu lieu dans la bouche ou dans la gorge, le gonflement peut être rapide et important entraînant des difficultés respiratoires. Il faut, donc, consultez immédiatement un médecin ou conduisez la victime à l'hôpital.

En cas de piqûre au niveau des mains, ôter les bagues, les bracelets, et la montre car un œdème peut se développer quelques heures après la piqûre.

## II. Traitement d'une réaction locale étendue

Le traitement de réaction locale étendue consiste en un premier temps en une surélévation des membres, l'application des compresses froides, ou des pansements alcoolisés et l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'utilisation d'un antihistaminique pourra aider à minimiser

l'urticaire et l'œdème. Si la réaction persiste et le gonflement reste extensif et invalidant, des corticoïdes oraux peuvent être administrés pendant deux à trois jours (109).

### III. Traitement d'une réaction systémique anaphylactique

Le traitement d'une urticaire modérée consiste en l'administration d'antihistaminiques. En cas d'œdème de Quincke un corticoïde sera associé.

En cas de choc anaphylactique, le traitement doit être bien codifié et débuté immédiatement pour éviter la survenue de complications et de séquelles. Le premier geste sera de réaliser une injection d'adrénaline, puis allonger le patient, surélever ses jambes, libérer les entraves vestimentaires, assurer la liberté des voies aériennes et administrer de l'oxygène soit par un masque facial soit après intubation trachéale (110).

- L'adrénaline

L'adrénaline est le traitement d'urgence des réactions sévères impliquant l'appareil respiratoire (asthme, œdème laryngé) et/ou le système cardio-vasculaire (choc anaphylactique) (110).

L'adrénaline agit aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques, en effet, elle est vasoconstrictrice par son effet alpha et permet donc de lutter contre la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Elle est bronchodilatatrice par son action sur les récepteurs bêta 2, provoquant ainsi une diminution du sifflement et de la dyspnée. L'adrénaline est également inotrope positive par son effet sur les

récepteurs bêta 1 et inhibe aussi la dégranulation des mastocytes et des basophiles (110).

L'administration de l'adrénaline se fait au début par voie intramusculaire (0.2 à 0.5 mg chez l'adulte et 0.01mg par kg chez l'enfant), puis par bolus intraveineux dès qu'une voie veineuse est disponible. La dose initiale injectée dépendra de la gravité de la réaction clinique. La technique d'administration de l'adrénaline intraveineuse repose sur la méthode de titration : le bolus initial doit être renouvelé après quelques minutes en fonction de l'évolution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, jusqu'à concurrence de 1mg voire plus (10 à 50mg) en cas de résistance au traitement (110).

L'administration intraveineuse de l'adrénaline doit être effectuée sous monitoring cardiovasculaire car il y a un risque d'une hypertension artérielle sévère, d'une arythmie, voire d'une ischémie myocardique, surtout si la dose est trop importante. Dans les réactions de grade II, le bolus doit être de 10 à 20 µg, dans les réactions de grade III, le bolus est de 100 à 200µg, dans les réactions de grade IV, le bolus est de 1 à 5 mg. Des doses cumulatives de 10 à 50 mg peuvent être nécessaires en cas de réaction sévères, en particulier s'il y a une inefficacité cardiocirculatoire (110). La tachycardie, le tremblement et la pâleur dans le cadre d'une tension artérielle normale ou élevée, sont des signes de la toxicité de l'adrénaline, ce qui oblige à diminuer le taux de perfusion (111).

Après l'obtention d'une tension artérielle normale, l'entretien de l'adrénaline intraveineuse en continu à la posologie de 0.05 à 0.1 µg/kg/min

peut être nécessaire en raison d'une instabilité tensionnelle (110). Par la suite, il faut arrêter la perfusion 30 minutes après la résolution de tous les symptômes et les signes (111).

Par ailleurs, dans les formes mineures, de l'adrénaline per os peut être administrée en cassant une ampoule d'adrénaline sur un sucre placé sous la langue et conservé deux minutes dans la bouche avant de l'avaler. Elle entraîne une vasoconstriction locale ce qui permet d'inhiber le développement de l'œdème laryngé (110).

- Le remplissage vasculaire

Une voie veineuse doit être posée dès que possible et maintenue jusqu'à ce que l'état hémodynamique soit stabilisé. Le remplissage sera effectué par du sérum salé isotonique ou du Ringer lactate à la posologie de 25 à 50ml/kg en 20 minutes, et doit être débuté parallèlement à l'administration de l'adrénaline. Si la pression artérielle reste instable malgré ce remplissage, il faut renouveler l'administration des cristalloïdes, voire utiliser des hydroxyéthylamidons (Voluven®) à la posologie de 10 ml/kg en 15 minutes (110).

- Autres traitements

- En cas de bronchospasme résistant à l'adrénaline d'autres mesures seront nécessaires, en particulier, l'administration d'un  $\beta 2$  mimétique en spray (Ventoline®) ou en aérosol, par voie sous cutanée (Bricanyl®) ou par voie intra veineuse : Salbutamol®

(solution 0.5mg/ml) en bolus de 100 ou 200 µg suivi d'une perfusion de 5 à 25 µg/min de Salbutamol® fort 5 mg/5ml (110).

- L'administration d'antihistaminiques permet parfois d'obtenir un soulagement important des symptômes. L'utilisation simultanée d'antihistaminiques anti H1 et anti H2 pourrait être supérieure à l'utilisation d'antihistaminiques anti H1 seuls, donc on utilise la diphenhydramine (Benadryl), 1 à 2mg par Kg (maximum 50mg) en intraveineux ou en intramusculaire conjointement avec la ranitidine (Zantac) 1 mg par kg en intraveineux, ou la cimétidine (Tagamet), 4 mg par kg en intraveineux (112).
- L'administration simultanée des corticoïdes est conseillée car ils diminuent le risque d'une anaphylaxie récurrente ou prolongée (112).
- Si le patient est sous bêtabloqueurs, il faut augmenter les doses d'adrénaline (jusqu'à 10 mg ou plus), ajouter de l'atropine (1 à 2 mg par voie intraveineuse) et du glucagon (bolus intra veineux de 1 à 2 mg à renouveler toutes les 5 minutes jusqu'à 5 mg, puis débit continu au besoin 1 mg/h), faire un remplissage vasculaire et on peut même avoir recours au pantalon antichoc (110).
- Chez la femme enceinte, il est préférable d'utiliser l'éphédrine à la place de l'adrénaline, parce qu'elle diminue le risque de chute du débit utéro placentaire et d'anoxie fœtale par vasoconstriction des vaisseaux utérins. Elle est administrée par bolus intraveineux de 10 mg toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à une dose de 0.7mg/kg. La



patiente doit être allongée en décubitus latéral gauche. Dans le cas échéant où l'éphédrine est inefficace, l'adrénaline devra être injectée immédiatement en bolus de 100µg (110).

- En cas de choc persistant malgré l'administration de l'adrénaline en fortes doses, il faut administrer, en milieu de réanimation, de la noradrénaline (0.1µg/kg/min), de la dobutamine en fonction des mesures hémodynamique invasives, voire même utilisation d'une contrepulsion aortique (110).

Dans tous les cas, il faut garder le patient en observation pendant au moins six heures après un épisode modéré et 24 heures après un épisode sévère, car dans 20% des cas, les réactions anaphylactiques ont une évolution biphasique, en effet après une amélioration initiale, le patient peut rechuter après six heures (113). Un monitoring hémodynamique sera, donc, nécessaire, avec le maintien d'un abord veineux.

Quant aux réactions toxiques, leur traitement est similaire à celui des réactions anaphylactiques.

# PREVENTION

## I. Les mesures de précautions

### 1. Cas général

Le premier des traitements consiste à éviter les piqûres d'abeilles, car celles-ci piquent si elles se sentent menacées. Pour cela, il est conseillé aux patients de suivre les mesures suivantes :

ü Destruction des nids de guêpes.

ü Réduction des situations à risque :

- Eviter les repas et les boissons sucrées en plein air, vérifier son verre avant de boire.
- Eviter les parfums et les déodorants.
- Pas de vêtements de couleurs vives.
- Porter des chaussures fermées et des vêtements à manches longues, ainsi que des chapeaux protégeant la tête, car les abeilles ont tendance à piquer dans les cheveux.
- Rester loin des dépôts d'ordures.
- Se tenir loin des ruches et des essaims.

ü En cas d'attaque, il faut fuir et courir très vite (généralement une distance de 400m suffit), se couvrir le nez et la bouche et sauter à l'eau.

## 2. Cas des sujets allergiques

En plus des mesures de précautions citées ci-dessus, les personnes ayant eu des réactions anaphylactiques générales antérieures après une piqûre d'abeille, doivent porter une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline. Le patient ou son entourage doit être en mesure d'effectuer une injection d'adrénaline en cas de signes prémonitoires de choc anaphylactique lors d'une nouvelle piqûre.

La trousse d'urgence est composée de (91) :

- Comprimés d'antihistaminiques (p. ex. Zyrtec® De 10 mg).
- Un corticostéroïde injectable (p. ex. Celestone®).
- Un antihistaminique injectable (p. ex. Phenergan® ou Polaramine®).
- Un bronchodilatateur (p. ex. Ventolin® en aérosol doseur).
- L'adrénaline injectable : en ampoule ou en seringue auto injectable, d'utilisation plus facile pour le patient (Epipen® 0,15 ou 0,3mg/dose).

Quelques conseils concernant l'utilisation de la trousse d'urgence chez le patient allergique au venin d'abeille en cas de nouvelle piqûre :

- Etape 1 : En cas de piqûre, et en l'absence de réaction immédiate, le patient doit prendre immédiatement deux comprimés de Zyrtec® et prévenir son entourage.

- Etape 2 : Dès les premières manifestations allergiques (prurit généralisé avec ou sans rougeur, gourmes, dyspnée,...) le patient doit s'injecter dans la cuisse une ampoule de Celestone® et une ampoule de Phenergan® ou de Polaramine®, puis prévenir aussitôt les secours.
- Etape 3 : En cas de dyspnée, il est recommandé au patient de prendre deux bouffées de Ventolin® à répéter si nécessaire après quinze minutes. Si celle-ci n'a pas encore été réalisée, le patient doit également effectuer l'étape 2.
- Etape 4 : En cas de risque de perte de connaissance ou en cas de gonflement rapidement progressif du visage, du pharynx ou de la langue, ou en cas de sueurs profuses, de démangeaisons, ou d'oppression respiratoire, et de serrement dans la poitrine, le patient peut s'injecter dans la cuisse(face antérolatérale) 0,5 mg d'adrénaline soit une demi-ampoule ou bien utiliser une seringue auto injectable d'Epipen®.

Si les secours ne sont pas arrivés après vingt à trente minutes et que le patient est toujours instable, l'injection d'adrénaline ou d'Epipen® doit être répétée (91) et le patient doit rester allongé les jambes surélevées jusqu'à l'arrivée du médecin.

## Quelques informations concernant l'adrénaline

L'adrénaline est disponible sous plusieurs formes :

- Ampoule d'adrénaline : peu pratique pour le patient.
- Seringues d'adrénaline de 1 ml =1 mg avec piston permettant d'injecter des fractions de 0.25 ml (Anahelp).
- Stylo auto injecteur de 0.3ml d'adrénaline (Anapen) contenant 0.30 mg (Anapen 0.1%) ou 0.15 mg (Anapen 0.05%) d'adrénaline. Cette présentation faisant l'objet d'un protocole d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation), est actuellement délivrée uniquement sur prescription d'un médecin hospitalier (74).

## Avantages et inconvénients de l'Anapen (calgaryallergy)

### Les avantages de l'Anapen (Epipen) :

- Son utilisation est facile : le patient n'a qu'à enlever le capuchon et presser la seringue auto injectable contre la cuisse en maintenant le contact 5 à 10 secondes.
- L'absence d'aiguille visible diminue la peur de l'auto injection.
- Il existe des seringues auto injectables non munies d'aiguilles et permettant au patient de s'entraîner à utiliser l'Epipen.
- Le patient peut s'injecter l'adrénaline à travers ses vêtements si nécessaire.
- L'Epipen existe en deux dosages : 0.15 mg /dose pour les enfants et 0.3 mg/dose pour les adultes.
- L'Epipen se conserve à température ambiante.

### Les inconvénients de l'Epipen :

- L'adrénaline périmé assez rapidement.
- La durée d'action de l'Epipen n'est que de 10 à 20 minutes.
- Il peut arriver qu'une dose d'Epipen soit insuffisante, le patient doit alors utiliser une deuxième seringue.
- L'Epipen ne résiste pas à la réfrigération.
- L'Epipen ne doit pas être exposée à une trop grande chaleur ni à une lumière directe car l'adrénaline risque de s'oxyder, elle prend alors une couleur brune et elle est inutilisable.

## II. La désensibilisation

### 1. Définition

La désensibilisation, appelée aussi immunothérapie spécifique, est une méthode thérapeutique ayant pour objet de diminuer la sensibilité allergique d'un sujet vis-à-vis d'un allergène spécifique. Elle consiste à mettre le patient en contact avec l'allergène, en injectant des doses initialement faibles, puis progressivement croissantes. Cette désensibilisation permet au sujet de développer une tolérance vis-à-vis de l'allergène en cause. (69)

### 2. Sélection des patients relevant d'une désensibilisation spécifique

Cette sélection s'effectue en se basant sur l'identification et l'analyse de facteurs de risque qui font qu'une nouvelle piqûre peut provoquer une réaction systémique plus ou moins sévère.

Les principaux facteurs de risque de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure sont :

- Sévérité de la réaction initiale :

Si un sujet est à nouveau piqué, le risque de faire une réaction anaphylactique nouvelle dépend en partie de la sévérité de la réaction initiale. Le tableau suivant permet d'illustrer ce risque.

Tableau N° 6: Risque de réaction anaphylactique à une nouvelle piqûre après une réaction initiale (31-47-53-114-115-116- 117)

Histoire clinique du patient	Risque approximatif de l'anaphylaxie (%)
Histoire inconnue	3
Réaction locale large <sup>1</sup>	10
Anaphylaxie cutanée chez l'enfant <sup>2</sup>	10
Anaphylaxie systémique chez l'enfant	50-60
Anaphylaxie chez l'adulte <sup>3</sup>	50-60
Immunothérapie reçue	2

Le risque de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure dépend également des résultats des tests cutanés (voir tableau N° 7)

<sup>1</sup> La réaction locale large est définie par la persistance de gonflement jusqu'à une semaine.

<sup>2</sup> L'anaphylaxie cutanée chez l'enfant est caractérisé par un prurit urticaire ou angioedème.

<sup>3</sup> Le risque d'anaphylaxie chez l'adulte avec réaction cutanée isolée peut être aussi bas que chez l'enfant mais ceci reste à déterminer.

Tableau N° 7: Relation entre la sévérité de la réaction initiale, les résultats des tests cutanés et le risque de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure. (121).

Réaction initiale	Test cutanés	Risque de réaction générale
Locorégionale	+	< 16%
Général	-	31%
Grade III	+	50%
Grade II	+	20 à 30%

- Age :

D'une façon générale, les réactions sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte, 40% versus 70% (45).

L'évolution est plus favorable chez l'enfant en terme de perte de la sensibilisation, qu'il y ait ou non une désensibilisation (118).

Une étude réalisée chez des enfants qui ont présenté une réaction légère, rapporte que le risque de développer une réaction sévère suite à une nouvelle piqûre est inférieur à 2 % (119). Par contre, chez le sujet âgé, les réactions peuvent être sévères et le taux de mortalité est plus élevé. Toutefois, la réexposition est habituellement plus faible. La désensibilisation est indiquée chez le sujet âgé très exposé et ayant des antécédents de réaction systémique sévère avec des tests cutanés positifs (120).



- L'intervalle entre deux piqûres :

Il semble que le risque de récurrence d'une réaction générale diminue avec le temps, en effet il est évalué à 50% dans un intervalle de temps court de deux semaines à deux mois (43), puis diminue progressivement avec le temps mais demeure, chez l'adulte, à 20% après 10 ans, alors qu'il tend vers 0% chez l'enfant ayant développé une réaction systémique légère (122).

- Le degré d'exposition :

Il peut être estimé en tenant compte du nombre de piqûres, de la situation géographique du domicile du sujet et de l'activité du patient. En effet, le risque de faire une réaction générale suite à une nouvelle piqûre accidentelle liée à une activité professionnelle (tel que les apiculteurs, les agriculteurs, les forestiers, le paysagiste ...) est inversement proportionnel au nombre de piqûres : il est de 15 à 43 % chez les apiculteurs (1-65), contre seulement 0.8 à 5 % chez les individus de la population générale (123-124-125).

- Le type d'insecte :

Les patients allergiques au venin d'abeille ont un risque plus important de faire une réaction systémique à une nouvelle piqûre que ceux avec une allergie au venin des vespides (guêpes) (53-54-55-56).

- Pathologie cardiovasculaire :

L'existence d'un prolapsus de la valve mitrale majore le risque de survenue de troubles du rythme et d'une insuffisance cardiaque au cours du choc anaphylactique.

Les insuffisances coronarienne et cardiaque sont des facteurs aggravant. En effet, la fréquence de survenue de trouble du rythme voire d'une défaillance cardiaque grave chez le sujet coronarien est élevée (70).

- Traitement par les bêtabloqueurs :

Il est considéré comme un facteur influençant le risque de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure car les mécanismes d'adaptation à une vasodilatation brutale sont alors bloqués, d'où un risque plus grand de gravité du tableau clinique avec hypotension sévère et bradycardie résistante aux doses habituelles d'adrénaline (70).

- Tryptase basale sérique et mastocytose :

La tryptase est protéase prédominante des mastocytes humaines. Une élévation persistante de l' $\alpha$  tryptase dans le sérum est un indicateur d'un nombre élevé de mastocytes et peut indiquer donc la mastocytose (126).

Les études ont montré l'existence d'une corrélation significative entre les taux de tryptase basale sérique et la sévérité de la réaction après une piqûre (62-102).

### 3. Indications de la désensibilisation

La désensibilisation est indiquée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte ayant une histoire de réaction systémique sévère de type cardiorespiratoire confirmée par des tests cutanés et/ ou des IgE spécifiques positifs.

Les réactions générales légères de type cutanéomuqueuses isolées (urticaire), chez l'adulte comme chez l'enfant, ne sont pas à priori une indication à la désensibilisation malgré un bilan cutané et ou sanguin positif. Mais devant une telle situation clinique, il faudra toujours prendre en compte la présence ou non de facteurs de risque ainsi que la qualité de vie du patient (sujet âgé, exposition importante, apiculteur, anxiété importante, impossibilité d'utiliser correctement la trousse d'urgence...). Dans ces cas une désensibilisation sera proposée.

Les autres situations (réaction locale même étendue, les réactions retardées ou inhabituelles et les réactions générales avec un bilan biologique spécifique négatif) ne relèvent pas d'une désensibilisation spécifique (120).

Les indications de la désensibilisation sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau N°8 : indications de la désensibilisation d'après la proposition de l'EAACI de 2003 (European Academy Of Allergology And Clinical Immunology)

Réaction	IgE / test cutané	Désensibilisation
Locale	+	Non
	-	
Locorégionale	+	Non
	-	
Inhabituelle	+	Non
	-	
Générale grade II	+	Non
	-	Non
Général grade III et IV	+	Oui
	-	Trousse d'urgence

#### 4. Situations Particulières

- Le traitement par les bêtabloqueurs :

Selon une étude récente, l'arrêt des bêtabloqueurs représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation cardiaque que de faire une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation. Donc, Il faut toujours demander l'avis du cardiologue concernant le remplacement des bêtabloqueurs (127).

- Les patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Plusieurs rapports de cas anecdotiques ont décrits des réactions allergiques chez des patients sous IEC piqués par des hyménoptères ou sous

immunothérapie au venin. Le traitement par les IEC entraîne une accumulation de bradykinine et une inhibition de l'angiotensine II.

Il s'agit d'un risque difficile à quantifier, mais par prudence, éviter si possible les IEC chez les patients ayant présenté des réactions allergiques documentées (128)

- La grossesse :

Il est contre indiqué de débiter une désensibilisation pendant une grossesse, cependant elle peut être poursuivie pendant une grossesse si elle est bien tolérée (129).

- L'enfant :

Une désensibilisation ne devrait pas être commencée chez un enfant de moins de 5 ans. Toutefois en cas d'allergie systémique sévère, les enfants plus jeunes pourront bénéficier d'une désensibilisation, mais uniquement par un pédiatre allergologue expérimenté (130).

- La mastocytose :

Elle ne représente pas une contre indication à la désensibilisation, mais celle-ci peut parfois être mal tolérée avec apparition répétée de réaction secondaire systémique obligeant son arrêt. Même dans les cas où elle est bien tolérée, le risque de récurrence est élevé (131).

- Les patients présentant une maladie auto-immune :

Au vue de deux études récentes, il ressort que le sujet atteint de maladie auto-immune peut bénéficier d'une désensibilisation spécifique avec généralement une bonne tolérance (132). Cependant l'apparition de

manifestations anormales en rapport avec une décompensation de la maladie peut obliger son arrêt avec possibilité de reprise après la rémission.

- Le cas d'allergie aux piqûres d'insectes avec test cutané négatif :

Selon une étude prospective réalisée par Golden DBK et al en 2001 chez des patients ayant des antécédents d'allergie, il s'est avéré que 32% des patients avaient des tests cutanés négatifs. Parmi ce groupe, 43% des patients avaient des tests cutanés négatifs et des IgE positifs et 57% des patients avaient des tests cutanés négatifs et des IgE négatifs. Après la réalisation d'un test de provocation réaliste chez l'ensemble des patient aussi bien ceux avec des tests cutanés positifs que ceux avec des tests cutanés négatifs, il ressort que le nombre de réaction systémique était de 21% chez les patients ayant des tests cutanés positifs et de 22% chez ceux avec des tests cutanés négatifs. Cette étude permet de constater que les tests cutanés peuvent être négatifs chez des patients qui ont un antécédent de réaction systémique et qui vont dans l'avenir faire une nouvelle réaction systémique. Ce phénomène peut être expliqué soit par l'existence de limites aux tests cutanés concernant les sensibilités IgE dépendantes soit par la participation des réactions non allergiques telles que l'anxiété, la panique et les réflexes conditionnés ou des réactions toxiques.

Il est recommandé donc de répéter les tests cutanés et les IgE spécifiques si le bilan est négatif trois à six mois après et de désensibiliser si uniquement les IgE sont positifs et de prescrire une trousse d'urgence si le bilan est négatif.

## 5. Contre-indication:

Les contre-indications de la désensibilisation sont : les affections malignes (cancers évolutifs), dysimmunitaires, inflammatoires évolutives et le traitement par les bêtabloqueurs (cette contre-indication n'est pas absolue).

Pendant une grossesse, la désensibilisation ne doit pas être débutée, mais elle peut être poursuivie lorsqu'elle est en phase d'entretien (74).

## 6. Choix du venin:

La sélection du venin pour la désensibilisation est basée sur l'identification entomologique. Mais la difficulté réside dans le fait que la plupart des patients sont souvent incapables de reconnaître avec certitude l'insecte responsable. Il est donc souvent nécessaire d'avoir recours aux tests cutanés et/ou au dosage d'IgE spécifiques pour confirmer cette identification (45-91).

Le choix du venin est fonction également des réactions croisées qu'existent entre les différents types d'insectes (91).

Le tableau suivant permet d'élucider les différentes situations qui peuvent alors se présenter (45).

Tableau N°9 : les différents types de désensibilisation en fonction de l'hyménoptère et des résultats des tests diagnostiques.

Identification de l'hyménoptère	Tests cutanés et /ou IgE spécifiques	Désensibilisation
Identifié	Positifs au même venin	Désensibilisation à ce venin
Identifié	Positifs à plusieurs venins	Désensibilisation uniquement vis-à-vis du venin de l'insecte identifié
Non identifié	Positifs à un seul venin	Désensibilisation à ce venin
Non identifié	Positifs à plusieurs venins	Désensibilisation à l'ensemble des venins pour lesquels le patient a un bilan biologique positif
Hyménoptère identifié en tant que frelon	Positifs à la Vespula	Pas de désensibilisation vis-à-vis du frelon car pas d'extrait de Vespa crabro, mais désensibilisation avec venin Vespula car forte réaction croisée
Hyménoptère identifié en tant que bourdon	Positifs à l'abeille	Désensibilisation possible au venin d'abeille

Dans le cas du bourdon, il existe deux tableaux cliniques : soit une allergie au bourdon après une sensibilisation suite à une piqûre d'abeille, du fait des allergènes communs entre l'abeille et le bourdon. Dans ce cas, la désensibilisation devrait être efficace par le venin d'abeille, Soit une sensibilisation par piqûre de bourdon, par exemple une exposition



professionnelle. Dans ce cas, l'allergie sera probablement vis-à-vis des allergènes du bourdon, ce qui explique les échecs de la désensibilisation par le venin d'abeille (133).

Dans le cas d'allergie au frelon et au bourdon, malgré une désensibilisation respectivement par les venins de *Vespula* et d'abeille, certains patients peuvent ne pas être protégés, ce qui rend la prescription d'une trousse d'urgence nécessaire (45).

## 7. Mécanisme immunologique de la désensibilisation

L'immunothérapie spécifique constitue le seul traitement efficace des patients allergiques. Elle restaure le système immunitaire en assurant une tolérance à long terme vis-à-vis des allergènes. Son mécanisme exact n'est pas encore bien élucidé.

Plusieurs études suggèrent que les cellules T régulatrices ont un rôle primordial dans la régulation des désordres allergiques. En effet, lors d'une immunothérapie spécifique, les études ont montré une augmentation de la production de l'IL 10 et/ou de TGF- $\beta$  qui influencent les cellules effectrices à savoir les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. (134).

L'immunothérapie cause également un changement dans la réponse des anticorps. Initialement, le taux d'IgE augmente avec le traitement, puis diminue progressivement avec le temps, alors qu'on constate une augmentation de la synthèse des IgG et des IgA (134). Il paraît donc que l'ensemble de ces phénomènes contribue à la réussite de l'immunothérapie.

## 8. Les protocoles de la désensibilisation

La désensibilisation est réservée aux spécialistes et doit être faite avec un matériel de réanimation à disposition. Elle comporte une phase de progression des doses et une phase d'entretien.

Il existe plusieurs protocoles :

- Lents : plusieurs semaines sont nécessaires pour atteindre la dose de rappel (4-6 mois). Cette méthode conventionnelle se déroule en ambulatoire, à raison d'une injection par semaine de dose croissante jusqu'à atteindre la dose d'entretien.
- Rush (ou rapide) : la dose de rappel est atteinte en quelques jours, et se fait en hospitalier.
- Ultra Rush (ou ultra rapide) : la dose de rappel est atteinte en quelques heures, et se déroule à l'hôpital.

Actuellement, la faveur va au protocole rapide (ou accéléré) sur quelques heures car ils semblent causer moins de réactions systémiques et entraîner une protection plus rapide que les protocoles lents (118-135).

### 8.1. La phase de progression ou d'accoutumance

Les protocoles ultra-rapides (en 3h30min) sont actuellement largement utilisés en Europe (120) :

- Le premier jour : le patient reçoit une dose cumulée de 100 µg en six injections faites à 30 min d'intervalle pour les quatre premières et toutes les 60 min pour les deux dernières.
- Le quinzième jour : le patient reçoit la même dose de 100 µg faites en deux injections séparées de 30 minutes.
- Par la suite le patient est revu après un mois pour une troisième injection de 100 µg faite en un seul temps.

Tableau N° 10 : description du protocole ultra- rush en 3h 30

Protocole ultra-rush en 3h30		
	Temps	Venin injecté (µg)
Jour 1	0	0.1
	30 min	1
	1 h	10
	1h30	20
	2h30	30
	3h30	40
Jour 15	0	50
	30min	50
Jour 45	Une injection de 100 µg	
Mensuel	Une injection de 100 µg	

## 8.2. La phase d'entretien (de rappel)

Les doses de rappel de 100 µg se font mensuellement la première année puis si la tolérance est bonne, elles peuvent être faites toutes les six semaines dès la deuxième année et jusqu'à la cinquième année. Par la suite une fois toutes les huit semaines après cinq ans. L'espacement des rappels à trois mois d'intervalle est déconseillé à cause d'une diminution de l'efficacité de la désensibilisation. Dans certains cas, tel une profession exposée, une réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation, les rappels doivent être de 200 µg (136).

## 8.3. La durée de la désensibilisation

Au début, la désensibilisation était recommandée à vie, par la suite, des études ont été réalisées pour déterminer la protection des sujets qui ont subi une désensibilisation sur une période limitée. Ces études ont montré que la majorité des patients est protégée après l'arrêt d'une désensibilisation d'une durée de cinq ans, en particulier si le patient n'a plus d'anticorps IgE spécifiques (137-138).

D'une façon générale, la durée totale de la désensibilisation est de trois à cinq ans au minimum, avec un contrôle régulier des tests cutanés et du taux d'IgE spécifiques. Mais elle peut être poursuivie au-delà, voire à vie chez certains patients présentant un risque élevé de récurrence après l'arrêt de la désensibilisation.

Les principaux facteurs de risque de récurrence sont :

- L'âge : l'adulte est plus à risque que l'enfant avec respectivement 13.5% versus 3% (118).
- Les pathologies cardiovasculaires associées ;
- L'allergie au venin d'abeille;
- Une réaction initiale sévère ;
- L'apparition de la réaction générale pendant le traitement d'entretien ou lors d'une nouvelle piqûre au cours de la désensibilisation ;
- La mastocytose et un taux élevé de tryptase sérique ;
- La persistance d'une forte sensibilité cutanée et ou sérique (identique au bilan initial), (139-140).

## 9. Les réactions secondaires

Les réactions indésirables liées à la désensibilisation surviennent dans 10 à 15% des cas indépendamment des protocoles utilisés (141-142). La plupart de ces réactions sont légères et seulement un tiers de ces réactions requiert un traitement par des antihistaminiques et des corticoïdes oraux et rarement de l'adrénaline injectable (142).

Le sexe féminin, le venin d'abeille et la phase de progression rapide des doses sont des facteurs de risque d'une mauvaise tolérance de la désensibilisation (142). Quant à la sévérité de la réaction initiale, il y'a des études qui ne la considèrent pas comme facteur de risque (135) tandis que d'autres la considèrent comme facteur de risque (143). Concernant le type de

protocole utilisé dans la progression des doses, un protocole rush versus un protocole lent, les études sont aussi controversées à ce sujet.

La mise sous antihistaminique pendant l'immunothérapie par le venin permet de réduire significativement l'extension et la durée des réactions allergiques locales et les symptômes cutanés généraux de type urticaire et angioedème secondaire. Cependant elle ne diminue pas la survenue de réactions systémiques cardio- respiratoires (144). Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique par voie orale 24 à 48 heures avant la désensibilisation et de le poursuivre 48 à 72 heures après (145).

Par ailleurs, des études récentes ont montré qu'un traitement avant et pendant l'immunothérapie par l'omalizumabe<sup>4</sup> permet de prévenir les réactions anaphylactiques sévères secondaires (146).

## 10. Evaluation de l'efficacité de la désensibilisation

L'efficacité de la désensibilisation, déterminée par l'absence de réaction générale lors d'une nouvelle piqûre, est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille (74).

Il y'a deux méthodes qui permettent d'évaluer l'efficacité de la désensibilisation :

- Une nouvelle piqûre : soit accidentelle soit subit lors d'un test de provocation en milieu hospitalier. C'est le meilleur test pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation mais il présente un risque pour le patient ;

---

<sup>4</sup> Omalizumab : anticorps anti IgE monoclonal.

- Diminution de la positivité des tests cutanés et d'IgE spécifiques : elle ne constitue pas un bon indicateur car cette positivité diminue progressivement avec le temps, et l'immunothérapie n'accélère ni ralentit ce processus (91).

L'effet protecteur de la désensibilisation est prolongé et c'est plus important chez l'enfant que chez l'adulte avec respectivement 3% versus 13.5% de récurrence. Ceci a été rapporté après un suivi de 18 ans chez l'enfant et de 7 ans chez l'adulte après l'arrêt de la désensibilisation (119).

En conclusion, la majorité des patients allergiques au venin d'hyménoptères demeure protégée plusieurs années après l'arrêt de la désensibilisation. Cependant cette protection n'est pas parfaite en raison du risque de récurrence, d'où l'importance de discuter la prescription d'une trousse d'urgence pour chaque patient au moment de l'arrêt.

# Cas clinique

## I. Observation clinique

Il s'agit de Mr M.D âgé de 65 ans, agriculteur de profession, sans ATCD pathologiques particuliers, hospitalisé au service de réanimation polyvalente au CHU de Fès le 28-05-2008 pour prise en charge d'un état de choc suite à une attaque par un essaim d'abeilles lorsqu'il traînait à proximité des ruches d'abeilles dans la région de Séfrou.

L'examen à son admission, 10 heures après l'attaque, trouvait un patient agité, très algique, polypneïque avec une fréquence respiratoire à 25 cycles/min, la pression artérielle était à 70/40 mmHg, la fréquence cardiaque à 140 batt/min et la température à 38,7°C, le patient était encombré avec des râles bronchiques diffuses à l'auscultation pleuro-pulmonaire. Le visage était bouffi avec une nécrose labiale et linguale, il y'avait plus de 300 piqûres parsemées dans tout le corps y compris dans le visage. Sur le plan biologique, l'hémoglobine était à 8g/dl, les plaquettes à 55000 éléments/mm<sup>3</sup>, l'urée à 1,5g/l, la créatinémie à 45 mg/l, le taux de prothrombine à 40%, la TCA à 60 secondes pour un témoin de 30", la troponine Ic à 43,76 ng/l, les GOT à 2217 UI /l, les GPT à 416 UI /l avec à la gazométrie une acidose métabolique (PH à 7,25, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à 15 mmHg et lactates à 662 mg/l). La radiographie a objectivé un syndrome alvéolaire bilatéral, diffus.

Le patient a bénéficié en urgence d'un remplissage vasculaire par des cristalloïdes (sérum salé 0,9%), d'une oxygénothérapie avec un masque à



haute concentration, d'une injection d'adrénaline par titration en intraveineuse suivie d'une perfusion continue à raison de 0,6  $\gamma$  /Kg/min, après prise d'une voie veineuse centrale jugulaire interne droite par un cathéter double lumière. La pression veineuse centrale était à 4 cmH<sub>2</sub>O, d'où la poursuite du remplissage vasculaire. Le patient a reçu une corticothérapie à base d'hydrocortisone (100 mg en intraveineuse directe toutes les 6 heures), un traitement antalgique par la morphine et une antibiothérapie par Amoxicilline-acide clavulanique (2g toutes les 6 heures). Il a été ensuite procédé à une ablation des dards (plus de 380 dards) à l'aide d'un couteau, avec une désinfection locale par des antiseptiques.

Devant la non amélioration de son état, avec la persistance d'une hypoxie malgré de fortes concentrations en oxygène ( SaO<sub>2</sub> < 60% sous 10 l/min d'O<sub>2</sub> ), d'une instabilité hémodynamique (PAS < 70 mmHg) et l'apparition des convulsions tonico-cloniques généralisées avec un œdème pulmonaire d'aggravation rapide ( voir le cliché pulmonaire, Fig N9), le patient a bénéficié d'une ventilation artificielle après une intubation orotrachéale par une sonde N° 7,5, d'une sédation par du midazolam (3mg /h) et fentanyl (100  $\gamma$ /h) avec une majoration des doses d'adrénaline Jusqu'à 2  $\gamma$  /Kg/min avec une surveillance de la pression artérielle invasive et des gaz de sang.

L'évolution était marquée par un état de choc réfractaire malgré de fortes doses d'adrénaline ( PAM ne dépassant pas 40 mmhg), une hypoxie sévère en rapport avec un syndrome de détresse respiratoire aigue ( rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100), une insuffisance rénale anurique ne répondant pas aux diurétiques ( créatinémie à 60 mg/l , urée à 4,5 g/l) avec une coagulopathie de consommation ( TP à 30%, plaquettes à 30000 éléments/mm<sup>3</sup>) et le

patient est décédé 30 heures après son hospitalisation dans un tableau de défaillance multi-viscérale.



Figure N°9 : Radiographies thoraciques montrant un œdème pulmonaire.

(Service de Réanimation –Anesthésie; CHU HASSAN II.)



Figure N°10 : Le patient à l'admission avant l'intubation.



## I. Discussion

Les effets systémiques toxiques causés par le venin d'abeilles se produisent généralement chez les patients ayant eu plus de 50 piqûres. Le seuil létal se situe, généralement, aux alentours de 500 piqûres (73). Mais cela n'empêche que dans certains cas, des piqûres peu nombreuses (150 à 250 piqûres) peuvent être mortelles (81).

Le venin d'abeille contient plusieurs composants tels que les enzymes, les peptides, et les amines vaso-actives. La méllitine représente le composant le plus important du venin et fonctionne en synergie avec la phospholipase A2 comme un agent cytolytique, provoquant ainsi une hémolyse et une rhabdomyolyse (10-153). Il existe d'autres composants du venin tels que l'acide hyaluronique, la phosphatase, la lysophospholipase, la bradykinine, la dopamine et l'apamine..., qui contribuent aux effets toxiques du venin. Il contient, également, en faible quantité, de l'histamine et du mast cell degranulating peptid qui entraînent une inflammation localisée et améliorent l'absorption du venin (10).

Les lésions observées lors d'une envenimation massive par piqûre d'abeille sont probablement dues aux effets toxiques directs du venin, mais aussi une composante anaphylactique peut être impliquée en causant une hypotension et une hypoperfusion de plusieurs organes y compris les reins (109-150).

La prise en charge d'une envenimation massive par piqûre d'abeille nécessite la mise en route d'un traitement adéquat et précoce. Il faut tout d'abord enlever les sacs à venin car ils se vident presque complètement dans une minute. Les premiers signes cliniques de l'envenimation massive par piqûres d'abeilles ne peuvent pas être distingués de ceux liés à une réaction anaphylactique (109), d'où l'utilisation de mesures anti anaphylactiques tels que l'administration de l'adrénaline, le remplissage vasculaire et les corticoïdes (148- 149). Il faut également essayer de maintenir une diurèse normale par une hydratation agressive afin de diminuer au maximum le risque de l'insuffisance rénale. Le traitement prolongé par les antihistaminiques n'a que peu de bénéfice, car les effets du venin ne semblent pas avoir un mécanisme immunologique (73). Cependant, l'administration des corticoïdes peut être bénéfique car les piqûres d'abeilles peuvent entraîner un syndrome néphrotique (153). Quant aux antibiotiques, ils seront réservés aux cas d'infection de la peau au niveau des sites de piqûres (73).

Finalement, étant donnée le risque de toxicité retardée qui n'apparaît pas dans les premières heures suivant l'envenimation, on considère que plus de 50 piqûres chez l'adulte et une piqûre par kg chez l'enfant justifie une observation prolongée du patient jusqu'à 24 heures avec monitoring et surveillance étroite (73).

Cristobal Leonel Diaz-Sanchez et al (79) ont rapporté le cas d'un sujet âgé de 30 ans qui a survécu après une attaque massive, au Mexique, par plus de 2000 abeilles africanisées. 10 minutes après l'attaque,

une équipe d'aide médicale d'urgence est venue sur le terrain de l'accident. Le traitement urgent a consisté en l'administration de l'adrénaline en sous cutanée, un remplissage vasculaire par du sérum salé isotonique et de l'hydrocortisone en intra veineux puis le patient a été transféré à l'hôpital. 6 h après, le patient a présenté un état de choc anaphylactique avec une défaillance multi viscérale (neurologique, hépatique, rénale et hématologique). Il a été traité par la dopamine, les antihistaminiques, les corticoïdes, un remplissage vasculaire avec ventilation assistée. 48 h après, l'évolution a été marquée par une augmentation des taux de l'urée et de la créatinine nécessitant une dialyse péritonéale. La plasmaphérèse a été initiée le troisième jour pour essayer d'éliminer le venin de la circulation sanguine et les médiateurs de l'inflammation. Le patient a bien évolué par la suite et aucune séquelle n'a été rapportée. Donc, le patient a bien survécu grâce au traitement approprié sur le terrain de l'accident et à la prise en charge adéquate des complications à court terme (insuffisance rénale et hépatique).

Un autre cas d'un sujet de 55 ans qui a été victime d'une attaque massive, en Brésil, par plus de 100 abeilles africanisées. A l'admission le patient avait uniquement des lésions érythémateuses et des papules dans tout le corps, traitées par un traitement oral puis fut renvoyé chez lui. 10 jours après l'accident, le patient revint dans un état d'œdème généralisé, dyspnée, hypertension, tachycardie, pâleur et d'oligurie. Les examens biologiques ont mis en évidence l'existence d'une anémie avec une insuffisance rénale isolée sans atteinte des autres organes, nécessitant la mise en route d'une dialyse péritonéale aboutissant, après 71 jours, à un rétablissement complet de la fonction rénale (147).

Quant à notre patient, il était à l'admission en état de choc avec une tension artérielle à 70/40 mm Hg. Il a bénéficié d'un traitement anti anaphylactique, comportant l'adrénaline, les corticoïdes et le remplissage vasculaire. Il a été ensuite procédé à une ablation des dards (10h après l'accident) ce qui suppose qu'une grande quantité du venin a été injectée.

Par ailleurs, notre patient a présenté dès son admission, 10h après l'accident, une insuffisance rénale qui s'est aggravée par la suite et atteint le stade de l'insuffisance rénale anurique (urée: 1,5 g/l, créatinine: 45mg/l). En outre le taux des CPK-MB était très élevé à 2307 U/l ainsi que celui du lactate (662 mg/l) ce qui laisse supposer que l'insuffisance rénale est probablement due à la rhabdomyolyse. Toutefois d'autres facteurs peuvent être impliqués en l'occurrence l'hypovolémie, l'action toxique directe du venin sur les reins... etc. Le bilan biologique a révélé également l'existence d'une augmentation des transaminases en rapport avec une cytolyse hépatique (GOT: 2217 U/l; GPT: 416U/l). En effet, l'hépatotoxicose a été induite expérimentalement sur des cultures d'hépatocytes de rat par envenimation par l'extrait de sac à venin du frelon *Vespa Orientalis*; mais, le composant hépatotoxique du venin n'est pas identifié (151).

Par ailleurs, l'électrocardiogramme a montré un sous décalage du segment ST en rapport avec l'ischémie myocardique qui se voit en cas d'état de choc. La Troponine Ic était de 43,76ng.

Dans des études soigneusement documentées du Brésil, 3 des 5 patients étudiés sont morts entre 22 et 71 h après les attaques, les résultats de l'autopsie comprennent le syndrome de détresse respiratoire



aigue, la nécrose hépato-cellulaire, la nécrose tubulaire aiguë, la nécrose subendocardique focale et la coagulation intra-vasculaire disséminée. Dans une série de 12 patients (Texas), les signes cliniques comprenaient les nausées, vomissements, faiblesse, fatigue, hypotension, oedème pulmonaire, tachycardie, et trois cas de perte de connaissance. Deux de ces texans comptant environ 800 à 1000 piqûres ont montré des signes de défaillance rénale aiguë, trois étaient candidats à l'hémolyse intra-vasculaire, et trois souffraient d'une rhabdomyolyse. Dans de nombreux cas décrits, il est difficile de départager les effets toxiques des effets allergiques ou des combinaisons de ces effets. La défaillance rénale peut être la conséquence de lyse cellulaire et ainsi les dommages hépatiques pourraient n'être que secondaires. Les réactions cardiaques, pulmonaires et neurologiques peuvent être primaires ou résulter de réactions allergiques et/ou d'autres réactions immunologiques.

## II. Conclusion

La gravité de l'envenimation que nous rapportons tient d'une part à l'âge de la victime et au nombre de piqûres disséminées sur tout le corps et d'autre part à la sévérité du tableau clinique après l'attaque. La piqûre isolée d'une abeille est dans bien des cas sans conséquence pour l'homme. Seule l'agression par un essaim, multipliant la quantité du venin injecté, peut causer des accidents toxiques. L'évolution favorable nécessite la mise en route d'une réanimation précoce et l'utilisation de l'adrénaline par voie intraveineuse.

## CONCLUSION

L'abeille occupe une place prépondérante dans le monde végétal et représente pour l'homme une source de bienfaits. Ses produits apicoles sont d'importante utilité que ce soit sur le plan alimentaire, cosmétique ou thérapeutique. Cependant, les piqûres d'abeille peuvent être à l'origine d'accidents immunologiques et/ou toxiques graves pouvant mettre en danger le pronostic vital des patients.

Le médecin doit être en mesure d'entreprendre un traitement adéquat de ces réactions, en particulier lorsqu'il s'agit de réactions générales respiratoires ou cardio-vasculaires qui relèvent d'un traitement urgent à base d'adrénaline, suivie d'une hospitalisation en réanimation.

Tout patient ayant fait une réaction générale consécutive à une piqûre d'abeille, doit être informé du risque de récurrence et doit bénéficier d'une prescription d'une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline auto-injectable. L'éducation du patient doit insister sur l'importance des mesures de prévention et sur la conduite à tenir initiale afin d'éviter une issue éventuellement fatale.

Les patients qui ont présenté une réaction générale suite à une piqûre d'abeille doivent être adressés à un allergologue afin de réaliser un bilan allergologique avec tests cutanés et dosage d'IgE spécifiques, et pour avoir une décision thérapeutique.

La désensibilisation spécifique est efficace et permet une importante diminution du risque de récurrence de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure.

## RESUME

Les abeilles sont des hyménoptères susceptibles d'attaquer l'homme. Le venin d'abeille est constitué principalement d'un mélange de trois catégories de composants à savoir les enzymes, les peptides et les amines vaso-actives. Les venins inoculés sont nocifs, soit par leur quantité (piqûres multiples), soit parce que le sujet piqué est allergique.

La prévalence de la sensibilisation au venin d'abeille varie selon la catégorie de la population, et demeure plus importante chez les apiculteurs. Il varie également en fonction des climats.

Après une piqûre d'abeille, l'organisme peut développer trois types de réactions. Soit la réaction est purement locale avec douleur, rougeur et gonflement et ne dure que pendant un ou deux jours. Il s'agit, donc, d'une réaction normale. Soit la réaction est toxique et se voit si la quantité de venin injecté est importante. Elle se manifeste par des signes généraux qui peuvent être digestifs, neurologiques, rénaux, hépatiques...etc. il est préférable d'aller se présenter aux urgences à partir d'une vingtaine de piqûres. Le troisième type de réaction est la réaction allergique. Elle se traduit par des signes systémiques incluant une urticaire générale avec un prurit, des symptômes respiratoires, cardio-vasculaires, neurologiques, gastro-intestinaux et autres. Le choc anaphylactique est la manifestation la plus grave de l'anaphylaxie.

Le diagnostic de l'allergie au venin d'abeille repose essentiellement sur l'anamnèse et les tests diagnostiques (le test cutané et/ou le dosage d'IgE spécifiques sériques).

La majorité des réactions locales ne nécessite pas un traitement urgent. Par contre, les réactions systémiques sévères relèvent d'un traitement urgent dans lequel l'adrénaline constitue la pierre angulaire.

La désensibilisation, quant à elle, est indiquée chez les sujets allergiques ayant une histoire de réaction systémique sévère avec des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs.

## Summary

The Hymenoptera bees are likely to attack humans. Bee venom consists mainly of a mixture of three components namely enzymes, peptides and vasoactive amines. Inoculated venoms are harmful, either by their quantity (multiple injections), or because the subject stung is allergic.

The prevalence of sensitization to bee venom varies by population group, and remains higher among beekeepers. It also varies according to climate.

After a bee sting, the body can develop three types of reactions. Either the reaction is purely local with pain, redness and swelling. It lasts only for a day or two, it is, therefore, a normal reaction. Either reaction is toxic, it is seen if the amount of venom injected is important. It is manifested by general signs which may be digestion, neurologic, kidney, liver symptoms ... etc. From two dozen bites, it is better to go to emergencies. The third type of reaction is the allergic reaction. It results in systemic signs including urticaria with pruritus, respiratory, cardiovascular, neurological, gastrointestinal symptoms and others symptoms. The anaphylaxis shock is the most serious manifestation of anaphylaxis.

The diagnosis of allergy to bee venom is based mainly on the anamnesis and the diagnostic tests (the skin test and/or the assay of the d'IgE Specific serum).

The majority of local reactions do not require urgent treatment. However severe systemic reactions require urgent treatment in which the adrenaline is the cornerstone.

Desensitization, meanwhile, is indicated in allergic subjects with a history of severe systemic reaction to skin tests and/or positive specific IgE.

## Résumé (en arabe)



Résumé (en arabe, suite)

# Bibliographie

---

1. 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;73:332-40.
2. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens In Hymenoptera venom. XII. How much Protein in a sting? *Ann Allergy* 1984;52: 276-8.
3. Chinery M. A field guide to the insects of Britain and Northern Europe. London, UK: William Collins Sons & Co. Ltd, 1984.
4. Bruneau E., Barbancon JM, et al. Le traité Rustica de l'Apiculture. Paris : Editions Rustica /Fler.2004.
5. Petavy AF. Cours de cinquième année de pharmacie. ISPBL.2004.
6. 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.
7. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quality of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:831-835.
8. Simona Francese,<sup>a</sup> Duccio Lambardi,<sup>b</sup> Guido Mastrobuoni,<sup>a</sup> Giancarlo la Marca,<sup>c</sup> Gloriano Moneti,<sup>a</sup> and Stefano Turillazzib. Detection of Honeybee Venom in Envenomed Tissues by Direct MALDI MSI *J Am Soc Mass Spectrom* 2009, 20, 112-123
9. De Lima, P. R.; Brochetto-Braga, M. R. Hymenoptera Venom Review Focusing on *Apis mellifera*. *J. Venom Anim. Toxins Trop. Dis.* 2003, 9, 149-162
10. Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med* 1999; 170:223-227
11. David, B. Current Knowledge on Molecular Structure of Allergens. *Rev. Fr. Allergol.* 1999 [Numero special], 2-5
12. Grunwald, T.; Bockisch, B.; Spillner, E.; Ring, J. Bredehorst, R., Ollert, M. W. Molecular Cloning and Expression in Insect Cells of Honeybee Venom Allergen Acid Phosphatase (Api m 3). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117, 848-854
13. Kettner, A.; Hughes, G. J.; Frutiger, S.; Astori, M.; Roggero, M.; Spertini, F.; Corradin, G. J. Api m 6: A new venom allergen. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2001, 107, 914-920

14. Hoffman, D. R. Hymenoptera Venom Allergens. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006, 30, 109-128
15. Shkenderov, S. A Protease Inhibitor in Bee Venom. Identification, Partial Purification, and some Properties. *FEBS Lett.* 1973, 15, 343-347.
16. Daniel Vervloet et Antoine Magnan. *Traité d'allergologie.* Ed. Médecine- sciences Flammarion, 2003.
17. L Marqués, A Vega, E Muñoz, A Moreno-Ancillo. Epidemiologic Observations on Hymenoptera Allergy in Spain: The Alergológica-2005 Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19, Suppl. 2: 51-55
18. Shimizu T, Hori T, Tokuyama K, Morikawa A, Koroume T. Clinical and immunologic surveys of hymenoptera Hypersensitivity in Japanese forestry workers. *Ann Allergy* 1995; 74:495-500
19. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A. Epidemiology of insect Venom sensitivity in children and its correlation to clinical And atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (7): 834-8.
20. Mingomataj E, Ohri D, Dhimitri V, Priftanji A, Qirko E, Pani L, Fischer TC, Dinh QT, Peiser C, Fischer A, Groneberg DA. Hymenoptera sting anaphylactic reactions in the Mediterranean population of Albania. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003;13:272-7.
21. Fernández J, Blanca M, Soriano V, Sánchez J, Juárez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions To hymenoptera in a rural population in the Mediterranean Area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(8): 1069-74.
22. De la Torre-Morin F, Garcia-Robaina JC, Vazquez-Moncholi C, Fierro J, Bonnet-Moreno C. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: A lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1995;23:127-32.
23. Navarro LA, Peláez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martínez I. Epidemiological factors on Hymenoptera venom Allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14:134-41.
24. Fernández J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy.*

- 2005;35:179-85.
25. Strupler W, Wüthrich B, Schindler Ch und SAPALDIA-Team. Prävalenz der Hymenopterengiftallergien in der Schweiz: eine Epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-Stichprobe. *Allergo J.* 1997;6(Suppl 1):S7-S11.
  26. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp Sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:423-7.
  27. Abrishami MH, Boyd GK, Settupane GA. Prevalence of bee sting Allergy in 2010 girl scouts. *Acta Allergol.* 1971;26:117-120.
  28. Müller U. Et al, Clinical pictures, diagnosis and treatment,1990
  29. Müller U. Diagnose und therapie der insektenstichallergie Heute. *Allergologie* 1981; 4:51-55.
  30. Herbert FA, Salkie ML. Sensitivity to Hymenoptera in adult Males. *Ann Allergy* 1982; 48:12-13
  31. Golden DBK, Marsh DG, Sobokta AK, Freidhoff L, szklom, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 2: 240-244.
  32. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1010-1015.
  33. Grigoreas Ch, Galatas ID, Kiamouris Ch, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997; 52:51- 57.
  34. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different Samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 331-334.
  35. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50:10:800-805.
  36. Stuckey M, Cobain T, Sears M, Cheney J, Dawkins RL. Bee Venom hypersensitivity in Busselton. *Lancet* 1982; 2:41.
  37. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy.* 1983;38:195-200.
  38. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 1973;52:259-64.
  39. Antonicelli A, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:1-6.
  40. Schwartz HJ, Squillace DL, Sher TH, Teigland JD, Yunginger JW.

- Studies in stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of antivenom ige antibody in possible sting-related Sudden death. *Am J Clin Pathol.* 1986;85:607-610.
41. Sasvari T, Müller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124:1887-94.
  42. Dorosz. Guide pratique des médicaments. 25<sup>ème</sup> édition. Paris : Malloine.2005
  43. Pucci S, Antonicelli L, Bilo` MB, Garritani MS, Bonifazi F. The short interval between two stings as a risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894-896.
  44. 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;100:760-766.
  45. Joëlle birnbaum. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères. Indications et mode d'emploi. – INFO RESPIRATIONN° 68 – AOUT-SEPTEMBRE 2005 –
  46. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494-498.
  47. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey- Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983; 102:361-5.
  48. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601.
  49. Engel T, Heinig JH, Weeke ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy* 1988;43:289- 293.
  50. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335-339.
  51. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: Demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol.*

- 1988; 82:370-81.[Medline]
52. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insectsting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:900-906.
  53. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157-61.
  54. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:556-562
  55. 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.
  56. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-436
  57. Muller UR, Horat W, Wu¨ trich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685-689
  58. Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993;233:255-258.
  59. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wu¨ trich B. Mastocytosis: an important differential diagnosis in anaphylactoid reactions to Hymenoptera sting. A case report and overview of clinical aspects, diagnosis and current therapy of mastocytosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:411-418.
  60. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Muller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11-15.
  61. Ludolph-Hauser D, Rue¨ ff F, Fries C, Schopf P, Przybilla B.

- Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-362.
62. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller 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.
  63. Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopia y reacciones Sistémicas a picadura de himenóptero. *Allergy Proc "Edición Española"* 1994; 5: 14-17.
  64. S Celikel , G Karakaya , N Yurtsever , K Sorkun, AF Kalyoncu . Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006; 34:180-4
  65. Bousquet J, Coulomb Y, Robinet-Levy M, Michel FB. Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy*. 1982; 12:331-42.[Medline]
  66. Neuman I, Ishay JS, Creter D. Hyperreactivity to bee stings: reevaluation. *Ann Allergy*. 1983;50:410-2.[Medline]
  67. Müller et Mosbech: Position paper. *Allergy*. 1993. 48, Suppl 14 : 37-46.
  68. Recommandation pour la pratique clinique. Prévention du risque allergique peranesthésique. *Sfar et Anaes*, 2001.
  69. Morin Y., Gillot C., Amarenco G. Et al. Larousse médical. Paris : Larousse, 1996 ; 1203p.
  70. M.-C. Laxenaire, P.-M.Mertes. Accidents anaphylactiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 24-119-A-30 (2004)
  71. Laxenaire MC. Le groupe d'études des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (Juillet 1994- décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 796-809
  72. Theodore M. Freeman, M.D. Hypersensitivity to Hymenoptera Stings *N Engl J Med* 2004;351:1978-84.
  73. David P. Betten, William H. Richardson, Tri C. Tong and Richard F. Clark. Massive Honey Bee Envenomation-Induced Rhabdomyolysis in an Adolescent. *Pediatrics* 2006;117;231-235
  74. Patricia Dupont, Allergie au venin d'hyménoptères: prescrire une

- trousse d'urgence !. LA REVUE DU PRATICIEN - MÉDECINE GÉNÉRALE. TOME 16. N° 580 DU 17 JUIN 2002
75. Shah D, Tsang TK. Bee sting dysphagia (Letter). *Ann Intern Med.* 1998 ; 129 :253.
  76. R. DUCLUZEAU. ENVENIMATIONS ET PIQÛRES: PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES. *Infotox - N°11 - NOVEMBRE 2000*
  77. Mejia G, Arbelaez M, Henao JE, Sus AA, Arango JL. Acute Renal failure due to multiple stings by Africanized bees. *Ann Intern Med.* 1986;104:210-211
  78. Humblet Y, Sonnet J, van Ypersele de Strihou C. Bee stings and Acute tubular necrosis. *Nephron.* 1982;31:187-188
  79. Diaz-Sanchez CL, Lifshitz-Guinzberg A, Ignacio-Ibarra G, Halabe-Cherem J, Quinones-Galvan A. Survival after massive (>2000) Africanized honey bee stings. *Arch Intern Med.* 1998; 158:925-927
  80. Munoz-Arizpe R, Valencia-Espinoza L, Velasquez-Jones L, Abarca-Franco C, Gamboa-Marrufo J, Valencia-Mayoral P. Africanized Bee stings and pathogenesis of acute renal failure. *Nephron.* 1992;61:478
  81. Kolecki P. Delayed toxic reaction following massive bee envenomation. *Ann Emerg Med.* 1999;33:114-116
  82. Ferreira DB, Costa RS, deoliveira JA, Muccillo G. An infarctlike Myocardial lesion experimentally induced in Wister rats With Africanized bee venom. *J Pathol.* 1995;177:95-102
  83. Ceyhan C, Ercan E, Tekten T, Kirilmaz B, Onder R. Myocardial Infarction following a bee sting. *Int J Cardiol.* 2001;80:251-253
  84. Franca FO, Benvenuti LA, Fan HW, et al. Severe and fatal mass attacks by "killer bees" (Africanized honey bees *Apis mellifera*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *QJM.* 1994; 87:269-282.
  85. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAAC position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
  86. David B.K. Golden, M.D. INSECT STING ANAPHYLAXIS. *Immunol Allergy North Am.* 2007 May ; 27(2): 261-vii.
  87. Light WC, Reisman RE, Shimizu M, et al. Unusual reactions



- following insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:391. [pubmed: 140188]
88. Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:331. [pubmed: 2778239]
  89. Daniel Vervloet et Antoine Magnan. *Traité d'allergologie*. Ed. Médecine- sciences Flammarion, 2003.
  90. Golden DBK, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TO, et al. Clinical and Entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:670-5. [pubmed: 16522469]
  91. Catherine Magnette, ALLERGIES AUX HYMÉNOPTÈRES DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT : BILAN EN 2004. *Louvain Médical* 124, janvier 2005
  92. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. EAACI. Diagnosis of Hymenoptera Venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49. [pubmed: 16197464]
  93. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect Hypersensitivity: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86. [pubmed: 15480329]
  94. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:182-184
  95. 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.
  96. Kontou-Fili K, Moissidis I. High omalizumab dose controls Recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent Systemic mastocytosis. *Allergy*. 2008;63:376-8
  97. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein M. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901
  98. Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr*

- Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:297–306. [pubmed: 15238796]
99. Hamilton RG. Responsibility for quality ige antibody results rests ultimately with the referring Physician. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:353–4. [pubmed: 11345276]
  100. King TP, Lu G, Gonzales M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase. Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588–600.
  101. Annala I, Hurme M, Miettinen A, Kuusisto P, Nieminen MM. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:109–114
  102. I Kucharewicz, A Bodzenta-Lukaszyc, W Szymanski, B Mroczko, M Szmitkowski. Basal Serum Tryptase Level Correlates With Severity of Hymenoptera Sting and Age *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol. 17(2): 65-69
  103. Mitja Kosnik\* and Peter Korosec. Importance of basophil activation testing in insect venom allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009, 5:11
  104. Peternelj A, Silar M, Erzen R, Kosnik M, Korosec P: Basophil sensitivity In patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008, 146:248-254.
  105. Schultze-Werninghaus C, Wahn U, Niggemann B. Evaluation of the risk of anaphylactic reactions by wasp venomextract challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 999;10:133–137
  106. Rueff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996;51:216–225.
  107. David B.K. Golden, M.D. INSECT STING ANAPHYLAXIS. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007 May ; 27(2): 261–
  108. Harold Schubert, MD, MSC, CCFP. Hymenoptera stings. VOL 47: JUNE • JUIN 2001 ❖ *Canadian Family Physician* • *Le Médecin de famille canadien*
  109. Reisman RE. Insect stings. *N Engl J Med* 1994;331(8):523–7.
  110. Longrois D. Quel est le traitement de la réaction allergique

- survenant en cours d'anesthésie et en particulier du choc anaphylactique?. Ann Fr Anesth Réanim 2002; 21 suppl 1: 168s-180s.
111. Brown S G A, Black;an KE, Stenlake V, Heddle RJ, Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. Emerg Med J 2004, 21:149-154.
  112. Angela
  113. Kemp ED. Bites and stings of the arthropod kind. Postgrad Med 1998;103(6):88-105.
  114. Settupane GA, Boyd GK. Prevalence of bee sting allergy in 4992 Boy scouts. Acta Allergol. 1970;25:286-91
  115. Chaffee F. The prevalence of bee sting.allergy in an allergic population. Acta Allergol 1970;25:292-3.
  116. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. A prospective study of the natural History of large local reactions after Hymenoptera stings in children. J Pediatr 1984;104:664-8.
  117. Golden DBK, Valentine MD, Kagey- Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. Ann Intern Med 1980;92:620-4
  118. Golden DBK. N ENGL J MED 351;20 [WWW.NEJM.ORG](http://WWW.NEJM.ORG) NOVEMBER 11, 2004
  119. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children with or without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004 ; 351: 668-74.
  120. J. Birnbaum, D. Vervloet : Indications de la désensibilisation En fonction des données épidémiologiques récentes. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004 ; 44 : 270-275.
  121. Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera Venoms. Allergy 1993 ; 48 : 937-46.
  122. 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;100:760-766
  123. Charpin D et al, Allergy Proc 1990;11:29-32
  124. Golden DBK et al, JACI 1982;69:124

125. Müller UR, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1990.
126. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, Metcalfe DD. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal Subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest.* 1995;96:2702-10
127. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-10.
128. *Ann Pharmacother.* 2006;40:699-703
129. Schwartz HJ et al, *JACI* 1990;85:709-712
130. J. Wassenberg, Lausanne; R. Lauener, Zürich; M. Kuenzli, Basel; P. Eigenmann, Genève; P. Eng, Aarau; M. Hofer, Lausanne  
Recommandations pour la prise en charge De l'allergie aux venins d'hyménoptères Chez l'enfant. *Pediatrica* Vol. 17 No. 3 2006
131. Oude-Elberink JNG, De Monchy JGR, Kors J, vandoormal J and Dubois A. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting despite venom immunotherapy in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
132. Koschel D. Désensibilisation et maladies autoimmunes Abstract EAACI 2008.
133. Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001; 1: 361-5
134. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:195-203.
135. Roll, G. Hofbauer, B.K. Ballmer-Weber, P. Schmid-Grendelmeier. Safety of specific immunotherapy Using a four-hour ultra-rush Induction scheme in bee and wasp Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(2): 79-85.
136. 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.
137. Muller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after Stopping venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol*

- 1991;87:702-9. [pubmed: 2005323]
138. Golden DBK, Kwiterovich KA, Addison BA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing Venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305. [pubmed: 9525443]
  139. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385-90.
  140. Lerch E, Müller UR. Long term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12
  141. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera Venom study III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:775-80. [pubmed: 2229842]
  142. Mosbech H, Muller U. Side effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI study. *Allergy* 2000;55:1005-10. [pubmed: 11097308]
  143. 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
  144. Reimers, Y. Hari, U. Muller. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine : a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000 : 55 : 484-488
  145. Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 81-6
  146. C Galera, N Soohun, N Zankar, S Caimmi, C Gallen, P Demoly Severe Anaphylaxis to Bee Venom Immunotherapy: Efficacy of Pretreatment And Concurrent Treatment With Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(3): 225-229
  147. Renata Cristina Barsante, Vanessa dos Santos Silva, Jacqueline Teixeira Caramori, Luis Cuadrado Martim, Pasqual Barretti, Andre´ Luis Balbi. Severe acute renal failure after massive attack of Africanized bees. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 2680

148. Schumacher MJ, Egen NB. Significance of Africanized bees for public health: a review. *Arch Intern Med.* 1995;155:2038-2043.
149. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med.* 1991;324:1785-1790.
150. MICHENER, C.D. - The Brazilian bee problem. *Ann. Rev. Ent.*, 20: 399-416, 1975
151. NEUMAN, M.G.; ESHCHAR, J.; COTARIU, D.; ISHAY, J.S. & BAR-NEA, L. - Hepatotoxicity of hornet's venom sac extract, after repeated in vivo and in vitro envenomation. *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 53: 314-319, 1983
  
152. Fletcher JE, Michaux K, Jiang MS. Contribution of bee venom phospholipase A2 contamination in melittin fractions to presumed activation of tissue phospholipase A2. *Toxicon.* 1990;28: 647-655
153. Tumwinke JK, Nkrumah FK. Acute renal failure and dermal necrosis due to bee stings: report of a case in a child. *Cent Afr J Med.* 1990;36:202-204