

Allergie aux venins d'hyménoptères

Joëlle Birnbaum

UPRES EA 3287, 27 boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille Cedex 05
<joelle.birnbaum@ap-hm.fr>

L'allergie aux venins d'hyménoptères est une des principales causes d'anaphylaxie. Les hyménoptères responsables des réactions allergiques sont, d'une part, les bourdons et les abeilles et, d'autre part, les guêpes (*Poliste* et *Vespa*) et les frelons. Parmi eux, les abeilles et les guêpes sont les plus impliquées. Les apiculteurs et leurs familles, fortement exposés, ont un risque élevé de devenir allergiques.

Si la sensibilisation aux venins d'hyménoptères, définie par la présence d'IgE spécifiques (tests cutanés/CAP RAST positifs), est fréquente, l'allergie est plus rare. La fréquence des réactions allergiques, c'est-à-dire une réaction clinique qui va survenir à distance du point de piqûre, est évaluée dans la population générale entre 0,6 et 3 %. Les réactions générales vont de la réaction la moins grave qui est une urticaire géante à la réaction la plus grave qui est le choc anaphylactique. Entre ces deux extrêmes peuvent survenir un œdème généralisé, un œdème de Quincke, des manifestations respiratoires à type d'asthme, un malaise, des troubles digestifs.

La survenue d'une réaction générale après une piqûre d'hyménoptère implique systématiquement un bilan allergologique par tests cutanés et dosage des IgE sériques. Si ce bilan est positif, l'indication d'une désensibilisation spécifique est discutée. La gravité de la réaction clinique générale ainsi que le degré d'exposition interviennent dans cette décision. Dans tous les cas, la désensibilisation est mise en route en milieu hospitalier selon un protocole identique chez l'enfant et chez l'adulte. La dose de rappel de 100 µg de venin atteinte, les rappels sont par la suite mensuels. Dans certains cas, la dose de rappel doit être de 200 µg. Ces rappels sont assurés en externe par le médecin traitant ou l'allergologue pour une durée d'au moins 5 ans. Au terme de cette période de désensibilisation, leur arrêt va être discuté en fonction de différents critères cliniques, biologiques et environnementaux.

Mots clés : allergie, désensibilisation, venin

mtp

Tirés à part : J. Birnbaum

L'allergie aux venins d'hyménoptères est une des causes les plus fréquentes d'anaphylaxie. Son risque mortel est connu depuis l'Antiquité. L'évaluation clinique de la sévérité de la réaction après une piqûre associée au diagnostic biologique, reposant sur les tests cutanés et sanguins (dosage des IgE spécifiques), ainsi que sur la recherche de facteurs de risque, per-

met une prise en charge adaptée du patient. Quand celle-ci est indiquée, la désensibilisation spécifique a fait la preuve de son efficacité.

Identification des hyménoptères

Ils appartiennent à l'ordre des hyménoptères aculéates qui regroupe les

Apidae (abeilles), les *Vespidae* (guêpes), et les *Formicidae* (fourmis) (figure 1) [1].

Famille des Apidae

Bourçons

Ce sont de gros insectes, à pointes noires et à bandes jaunes et rousses, caractérisés par leur bruit en vol, et dont le nid est le plus souvent souterrain. Leur importance sur le plan médical est modérée car ils ne sont pas agressifs.

Abeilles

Elles ont un corps velu, à bandes brunes et noires, et vivent dans des ruches alvéolées en cire, renfermant miel, pollens, cire et larves. En Europe, on rencontre une espèce, *Apis mellifera*. La société des abeilles domestiques comporte trois castes : 1) la reine, qui pond 2 000 œufs par jour ; 2) les mâles ou faux bourçons, qui ne vivent que quelques semaines et sont dépourvus d'aiguillons ; 3) les ouvrières stériles, qui ont un rôle bien défini, construisent, nettoient et défendent la ruche, nourrissent les larves et récoltent pollen et nectar. L'abeille pique lorsqu'elle se sent en danger, l'aiguillon barbelé reste le plus souvent au point de piqûre et l'abeille meurt par éventration.

Famille des Vespidae

En Europe, dans cette famille, on rencontre des insectes à taches ou bandes jaunes et noires sur l'abdomen. Les *Vespidae* sont des guêpes sociales, dont seules les femelles (reine et ouvrières) pourvues d'un aiguillon, peuvent piquer. Leur aiguillon est peu barbelé, ce qui explique qu'une guêpe peut piquer plusieurs fois. Cette famille est divisée en deux sous-familles.

Polistine, genre Poliste

Ce sont des guêpes dont l'abdomen est effilé à l'avant et à l'arrière et dont la taille ne dépasse pas 15 mm de longueur. Elles sont implantées surtout dans le sud de la France. Les espèces principales sont : *P. dominulus*, *P. gallicus*, *P. nympa*, *P. biglumis*.

Vespines

Elles sont caractérisées par un abdomen tronqué à l'avant et effilé à l'arrière. Elles sont attirées par les aliments et sont agressives. Elles se divisent en deux genres :
 – *Vespa*, dont l'espèce principale est *Vespa crabro* en Europe. C'est le frelon, caractérisé par sa grande taille, de l'ordre de 35 mm. Leur nid est construit dans des trous d'arbre, des nids d'oiseau, souvent à une hauteur supé-

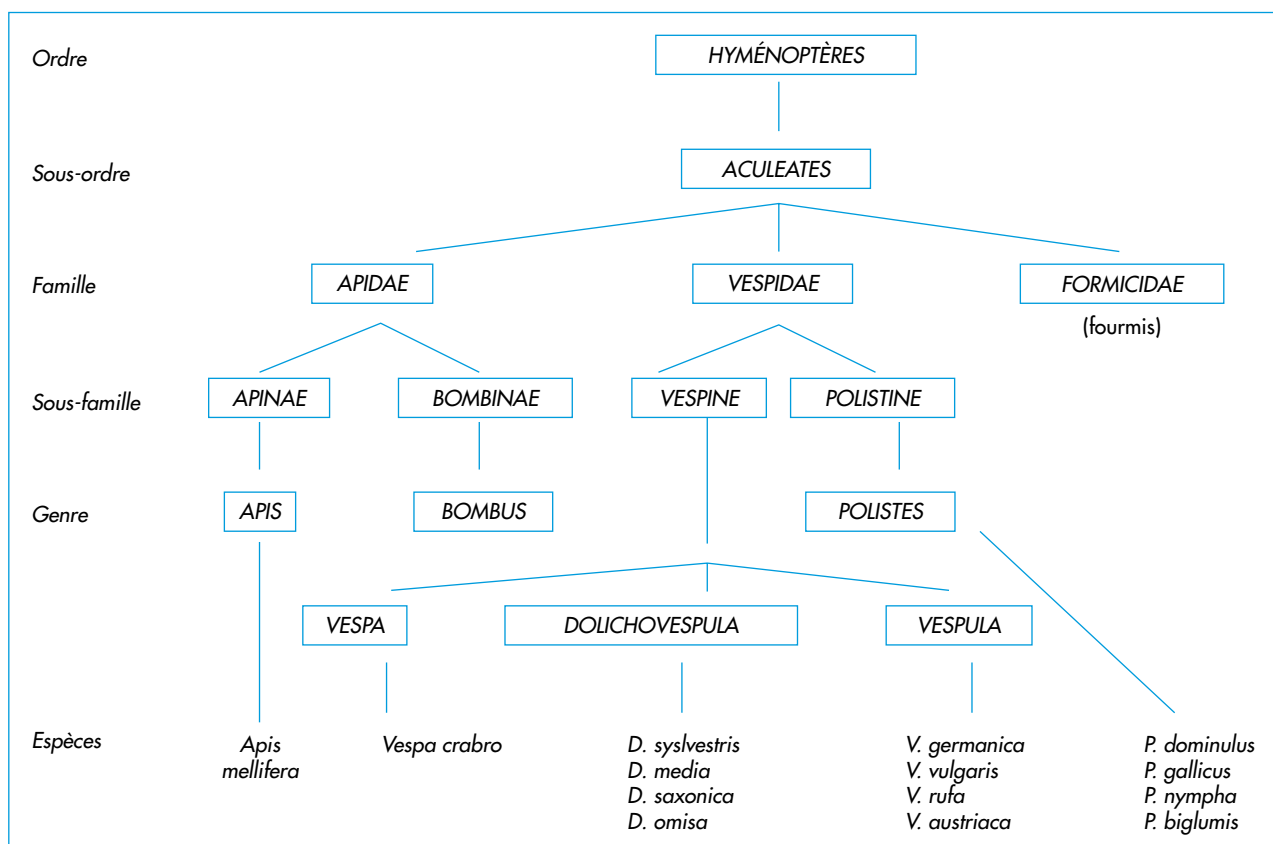


Figure 1. L'ordre des hyménoptères

rière à celle des autres *Vespides*. Il pique rarement, sauf à proximité de son nid où il est très agressif.

– *Vespula* dont les espèces les plus représentées sont *Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*, *Vespula rufa* et *Vespula austriaca*. Leur nid est souvent souterrain, près des habitations. On les rencontre d'avril à fin octobre. Toutes ces *vespula* sont dénommées *Yellow Jacket*. À côté, il y a les *Dolichovespula* (*D. sylvestris*, *D. media*, *D. saxonica*, *D. omisa*) dont le cycle est plus court de mai à fin septembre. Leur nid est aérien, suspendu à une branche, un toit.

Constituants des venins

Les venins d'hyménoptères sont des mélanges complexes contenant des substances pharmacologiques, biochimiques et allergéniques.

Venin d'abeille [2]

Les allergènes majeurs sont la phospholipase A2 (Api m 1), l'hyaluronidase (Api m 2), la phosphatase acide (Api m 3) et la mélitine (Api m 4). Ces substances ont en plus de leur allergénicité, pour certaines, une toxicité. La phospholipase entraîne une contraction musculaire, une diminution de la pression sanguine par augmentation de la perméabilité capillaire, une dégranulation mastocytaire. La mélitine, principal constituant du venin d'abeille, a une action pharmacologique triple : un effet lytique sur les globules rouges, un effet cardiaque et circulatoire important ainsi qu'un effet curarisant.

Des peptides non allergisants ont également un rôle toxique comme l'apamine, peptide neurotoxique très puissant sur le système nerveux central et périphérique, le MCD (*mast cell degranulating*) peptide dégranulant mastocytaire.

Des allergènes mineurs ont également été décrits.

Le venin de bourdon contient des allergènes communs au venin d'abeille mais également plusieurs protéines propres [3].

Venin des Vespides [4]

Trois allergènes sont actuellement bien connus et communs : phospholipases A1 (Ves v 1 – Pol a 1), hyaluronidase (Ves v 2 – Pol a 2) et antigène 5 (Ves v 5 – Pol a 5). Le venin de *Poliste* contient un allergène propre important, une protéase sérine. Parmi les substances non allergéniques, les venins de *Vespides* contiennent des kinines, et un polypeptide à action dégranulante.

Allergénicité croisée des venins

Il existe une très faible réactivité croisée entre venins d'abeille et de guêpe, qui peut être liée d'une part à la présence de l'hyaluronidase, dont 50 % de la séquence est identique entre les deux venins, ou d'autre part au rôle des déterminants carbohydrates [5]. En revanche, il existe

une antigénicité croisée importante entre les venins des guêpes *Vespula*, *Dolichovespula* et *Vespa* avec des allergènes dont la structure présente 95 % d'identité [5]. Les réactions croisées sont plus faibles entre guêpes *Polistes* et guêpes *Vespula* [6]. Une sensibilisation spécifique aux *Polistes* semble jouer un rôle majeur dans les pays méditerranéens.

Épidémiologie

La prévalence exacte de survenue de piqûre d'hyménoptères dans la population générale est peu connue. Dans les pays au climat tempéré, où les hyménoptères sont présents la moitié de l'année, 50 % de la population sont piqués au moins 1 fois pendant les 20 premières années de la vie.

La sensibilisation déterminée par la présence de tests cutanés et/ou d'IgE spécifiques positifs chez les sujets adultes sans histoire clinique est estimée entre 9,3 et 28,7 %. Les IgE à l'abeille sont positives chez 6-17 % des sujets et à la guêpe chez 12-21 % des sujets. Chez les enfants, la prévalence de la sensibilisation est moins connue. Dans une étude italienne, la prévalence est estimée à 3,7 %, avec une sensibilisation prédominante à l'abeille [7].

Un des facteurs influençant le degré de sensibilisation est le degré d'exposition aux piqûres : par exemple, la sensibilisation en Suède, où l'exposition est faible, est moindre comparée à celle des pays plus au Sud. La sensibilisation est plus importante si les piqûres sont rapprochées. Chez les apiculteurs, où les piqûres sont fréquentes et rapprochées, la sensibilisation est élevée, et des IgE au venin d'abeille sont retrouvées dans 30 à 60 % de la population.

Un mois après une piqûre d'hyménoptère, 30 % des sujets ont des tests cutanés positifs. Dans les 2 ans qui suivent, les tests cutanés deviennent négatifs pour 30 % d'entre eux. Puis après 3 ans, 50 % sont négatifs et, au-delà, la perte de la sensibilisation se poursuit sur une fréquence moyenne de 10 % par an. La sensibilisation cutanée disparaît plus rapidement chez les sujets asymptomatiques. Cependant, 17 % des sujets asymptomatiques mais sensibilisés présentent une réaction systémique quand ils sont repiqués [8]. Le risque est supérieur chez les patients où les tests cutanés positifs persistent pendant plusieurs années. La signification d'un test cutané positif en l'absence d'une histoire clinique est inconnue. Il n'est donc pas possible de distinguer les patients à risque de faire une réaction générale des autres.

Il n'existe pas de corrélation entre asthme, rhinite, atopie et sensibilisation aux hyménoptères chez les sujets piqués occasionnellement, bien qu'une réponse aux tests cutanés à une plus faible concentration et un taux d'IgE plus élevé soient observés chez les atopiques. Chez ces

Tableau 1. Épidémiologie. Risque de réaction systémique dans la population [11]

Charpin, 1992	France	0,6-3,3 %	Questionnaire	Population générale
Björnsson, 1995	Suède	1,5 %	Questionnaire + TC/RAST	Population générale
Schäfer, 1996	Allemagne	3,3 %	Questionnaire + TC/RAST	Population générale rurale
Kalyoncu, 1996	Turquie	7,5 %	Questionnaire + TC/RAST	Industrie de cellulose
Grigoreas, 1997	Grèce	3,1 %	Questionnaire + TC/RAST	Armée de l'air
Incorvaia, 1997	Italie	2,7 %	Questionnaire	Conscrits
Fernandez, 1999	Espagne	2,3 %	Questionnaire + TC/RAST	Population générale rurale

patients atopiques, une prédisposition génétique pour expliquer la production et la persistance des IgE a été suggérée. Cependant, récemment, des études orientent vers le rôle des déterminants carbohydrates présents dans les venins et les pneumallergènes pouvant expliquer une réaction croisée et interférer sur les résultats des études épidémiologiques quand la méthode *in vitro* seule est utilisée.

Réaction locorégionale

La prévalence des réactions locorégionales varie suivant les études, de 2,4 jusqu'à 26,4 % [9]. Chez les enfants, où les études sont rares, la prévalence est estimée à 19 % [7]. Chez les apiculteurs, elle varierait entre 31 et 38 % [10]. L'explication de telles variations est inconnue : il est classique d'évoquer l'aspect méthodologique des études ; de même, le degré d'exposition a été impliqué.

Les réactions locorégionales seraient associées à des tests cutanés positifs dans 70-90 % des cas et à des IgE dans 26 à 43 % des cas chez les adultes ou les enfants.

Il a été montré que les patients avec des réactions locorégionales initiales avaient le plus souvent le même type de réactions quand ils étaient repiqués. Le risque de réaction systémique à la repiquure est faible, entre 5-14 % chez l'adulte et 2-4 % chez l'enfant. Paradoxalement, le risque de réaction générale chez l'adulte est inférieur à celui estimé dans la population générale sensibilisée asymptomatique [17 %]. Il n'y a pas de caractéristique biologique qui différencie les patients à risque de faire une réaction générale de ceux qui resteront au stade de la réaction locorégionale.

Réaction générale

La prévalence dans la population générale estimée à partir d'un questionnaire et/ou des tests biologiques (tests cutanés, dosage des IgE spécifiques) a fait l'objet de plusieurs études qui estiment le phénomène entre 0,15 et 7,5 % (tableau 1) [11]. Chez les enfants, cette prévalence était estimée à 0,8 % et plus récemment à 0,34 % [7]. La variation des résultats peut être influencée par deux facteurs : la technique de recueil de données et le degré d'exposition. L'utilisation d'un questionnaire a ses limites. L'utilisation conjointe d'un questionnaire et des tests cutanés et/ou biologiques peut réduire la prévalence des réactions et donner une image plus proche de la réalité. Chez

les apiculteurs, fortement exposés, entre 14 à 32 % rapportent des réactions générales [12]. La fréquence de tests diagnostiques et d'une histoire clinique positifs est plus élevée durant les premières années de la pratique de l'apiculture [10]. Avec la poursuite du métier, les réactions générales disparaissent chez la majorité des apiculteurs. Il existe une relation inverse entre le nombre de piqûres reçues durant une année et la prévalence des réactions systémiques. Cela explique une forte prévalence de réactions générales observée chez les familles d'apiculteurs ou les apiculteurs amateurs, qui reçoivent un nombre de piqûres supérieur à la population générale mais inférieur à un apiculteur professionnel. Cette donnée suggère une désensibilisation spontanée induite à partir d'un certain nombre de piqûres répétées.

Mortalité

L'incidence de la mortalité par piqûre d'hyménoptères est faible mais sans doute sous-estimée. Environ 40 % des sujets décédés après piqûre d'hyménoptères n'auraient pas d'histoire clinique de réaction générale antérieure [13].

Aspects cliniques

Les venins d'hyménoptères peuvent entraîner des accidents d'ordre allergique, ou pseudo-allergique, des accidents d'ordre toxique.

Accidents d'ordre allergique

Manifestations immédiates

Elles peuvent être subdivisées en :

1) *Réactions locales normales ou physiologiques* consistant en une douleur, avec rougeur locale, induration transitoire. Cette réaction ne progresse pas au-delà du siège de la piqûre.

2) *Réactions locales étendues* pouvant quelquefois atteindre une ou deux articulations voisines, dont la durée ne dépasse pas quelques jours.

3) *Réactions systémiques* pouvant être classées : en formes légères, avec manifestations strictement cutanéomuqueuses (urticaires, angioœdème), en formes modérées, avec apparition de signes respiratoires et digestifs, et en formes graves, représentées par le choc anaphylactique.

Manifestations retardées ou semi-retardées

1) *Formes neurologiques* d'apparition relativement tardive survenant plusieurs jours après une piqûre. Ont été décrits ainsi des cas de syndromes de Guillain-Barré, des neuropathies périphériques, des encéphalopathies graves, un état de coma profond pendant plusieurs semaines, se terminant par la mort [14].

2) *Formes rénales* (glomérulonéphrites, syndrome néphrotique).

3) *Formes hématologiques* (purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique, vascularite allergique mortelle).

4) *Formes rappelant la maladie sérique.*

Accidents pseudo-allergiques

Ces accidents ont été décrits chez des sujets porteurs d'une mastocytose systémique. Mais si les manifestations cliniques peuvent être identiques à celles d'une réaction allergique, le mécanisme n'est pas IgE-dépendant.

Accidents d'ordre toxique

Ces accidents sont observés lors d'un grand nombre de piqûres. Les signes cliniques peuvent être voisins de ceux d'un choc anaphylactique. Enfin, on a décrit le « syndrome neurotoxique du venin d'abeille » ou « syndrome cobraïque » lié à des piqûres multiples, qui associe un engourdissement des membres, des troubles respiratoires avec asphyxie, puis la mort.

Diagnostic

Le diagnostic de l'allergie aux piqûres d'hyménoptères repose sur les éléments suivants.

Un interrogatoire minutieux qui identifie si possible *l'insecte piqueur*, précise *le siège et le nombre de piqûres*, *le délai d'apparition de la réaction* (généralement les réactions allergiques apparaissent dans les minutes qui suivent une piqûre, les chocs anaphylactiques surviennent rarement au-delà de 30 minutes), *le type de symptômes* (élément important pour la mise en route de la désensibilisation), *la nature du traitement* reçu pour traiter la réaction et *l'évolution des symptômes* sous traitement, *le mode de vie du patient* pouvant prédisposer aux piqûres (famille d'apiculteur, agriculteur...), *l'existence d'une pathologie cardiaque associée*, *la prise d'un traitement par bêtabloquant.*

Le bilan allergologique repose sur *des tests cutanés* (en intradermoréaction de préférence) utilisant les venins de guêpes *Vespa*, *Poliste* et d'abeille. La concentration maximale de venin à tester, représentant la limite de spécificité, est de 1 µg/mL. En complément, est demandée une recherche *d'IgE spécifiques sériques* vis-à-vis de ces mêmes venins [11]. Il est possible de demander un dosage des IgE vis-à-vis du venin de frelon, extrait qui n'existe pas

pour les tests cutanés ni pour la désensibilisation. Le seuil de positivité des tests cutanés et le degré de positivité des IgE ne sont pas corrélés avec la gravité des manifestations cliniques.

Plusieurs études rapportent chez des patients l'association d'une mastocytose cutanée, d'une réaction générale après piqûre d'hyménoptère et d'une négativité des tests cutanés et des IgE sériques aux venins [15]. Cette absence de sensibilisation malgré une histoire clinique de réaction générale est plus fréquente parmi les patients avec mastocytose que chez ceux qui n'en sont pas atteints. Il est donc impératif de la rechercher devant tout patient avec une histoire clinique de réaction générale et un bilan biologique négatif.

Traitement

Il faut envisager trois aspects : les mesures prophylactiques, le traitement des accidents immédiats et le traitement de fond.

Mesures prophylactiques

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

Traitement de l'accident allergique

Conduite à tenir en cas de réactions immédiates

Les *réactions locales* peu étendues seront traitées par application locale de glace, avec usage d'un antihistaminique en cas de prurit désagréable. En cas de formes locorégionales sévères, l'adjonction de corticoïdes oraux pendant 2 à 5 jours paraît justifiée, associés aux antihistaminiques.

Les *réactions générales*, qu'elles soient à type d'urticaire généralisée, d'œdème de Quincke, ou de troubles plus inquiétants, respiratoires, cardiovasculaires, imposent un traitement d'urgence, étant donné le risque d'évolution mortelle, en particulier en cas d'antécédent lors d'une précédente piqûre.

Dans ces cas, la conduite à tenir pour le patient est la suivante :

En cas de piqûre de guêpe ou d'abeille :

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

Facteurs de risque

- Sévérité de la réaction initiale : réaction sévère > réaction légère/modérée
- Âge : adulte > enfant
- Hyménoptère responsable : abeille > guêpe
- Degré d'exposition : moins de 25 piqûres > plus de 25
- Intervalle entre 2 piqûres : court > long
- Facteur de risque à l'apparition d'une réaction sévère : pathologie cardiovasculaire, bêtabloquant, mastocytose, élévation de la tryptase sérique

- 1) Allonger le patient en position tête basse, jambes relevées à 90° ;
- 2) Appeler le médecin ou le Samu ;
- 3) Prendre immédiatement par voie orale un corticoïde à la dose de 1 mg/kg associé à un antihistaminique ;
- 4) Si apparition d'un malaise, d'une gêne respiratoire, de troubles de la parole, de la déglutition, pratiquer une injection intramusculaire d'adrénaline auto-injectable, Anapen® à 0,30 mg/0,30 mL pour un adulte ou un enfant dont le poids est supérieur à 20 kg, et pour un enfant de moins de 20 kg, Anapen® à 0,10 mg/0,3 mL.

Désensibilisation

Sélection des patients relevant d'une désensibilisation spécifique

Cette sélection dépend de l'identification de facteurs de risque qui font qu'une nouvelle piqûre peut entraîner une réaction générale plus ou moins sévère. Parmi les facteurs de risque, il faut en retenir plus particulièrement quelques-uns (tableau 2).

Sévérité de la réaction initiale

Le risque de réaction générale lors d'une nouvelle piqûre après une réaction initiale locale étendue est de 5 % [16] alors que ce risque est évalué à 17 % dans la population générale sensibilisée mais asymptomatique [8]. Après une réaction générale légère, il est de 25 % [17], moins important chez l'enfant et en cas de piqûre de guêpe. En cas de réaction sévère, marquée par des symptômes cardiorespiratoires, le risque de récurrence est de 50 % [18]. Chez l'enfant, depuis plusieurs années, on sait que les réactions généralisées cutanéomuqueuses, en cas de nouvelles piqûres, évoluent vers une réaction moins sévère, voire identique à la réaction initiale. Le risque pour eux de faire une réaction plus sévère est très faible, inférieur à 2 % [19]. Récemment, un suivi de plus de 10 ans (1987-1999) de 512 enfants a confirmé que dans le groupe des enfants non désensibilisés ayant présenté une réaction modérée à sévère, le risque de refaire une réaction générale était de 32 %, en cas de réaction générale cutanée de 13 % et après une réaction locorégionale de 7 %. L'inten-

sité de la réaction systémique à la repiqûre dans le groupe des enfants avec réaction initiale modérée à sévère n'a jamais été plus sévère, mais soit moindre soit identique [20].

Âge

D'une manière générale, les réactions sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte : 40 % versus 70 % [21, 22]. L'enfant présente le plus souvent des réactions cutanées à évolution favorable. Les réactions en cas de nouvelle piqûre sont souvent identiques, voire moins sévères que la réaction clinique initiale chez les enfants. De même, la mortalité est plus fréquente chez le sujet âgé comparé à l'enfant et à l'adulte jeune.

Insecte responsable

Le risque de récurrence d'une réaction générale quelle que soit la gravité clinique est beaucoup plus important avec l'abeille qu'avec la guêpe : 50 % versus 25 % [23, 24].

Intervalle entre deux piqûres

Les études les plus récentes ont tendance à indiquer que le risque de récurrence est lié à un intervalle court, de 2 semaines à 2 mois, entre deux piqûres [25]. Il faut cependant retenir qu'un intervalle de plusieurs années (10 ans), chez un sujet toujours sensibilisé, représente un risque de récurrence de 20 % en cas de nouvelle piqûre [26].

Degré d'exposition

Comme pour la sensibilisation, le risque de développer une réaction allergique est inversement proportionnel au nombre de piqûres reçues sur l'année. Chez les apiculteurs, le risque de voir se développer une réaction allergique est de 45 % chez ceux recevant moins de 15 piqûres par an et est inexistant quand le nombre de piqûres est de l'ordre de 200, voire plus annuellement [27].

Atopie

La fréquence de l'atopie est identique dans le groupe des patients allergiques aux hyménoptères et dans la population générale. À l'inverse, une maladie allergique est plus souvent rapportée chez les apiculteurs allergiques que chez les apiculteurs non allergiques [27].

Facteurs aggravants

Pour la sélection des patients relevant d'une désensibilisation, il faut également connaître les facteurs à risque d'aggraver une réaction générale lors d'une nouvelle piqûre. Il s'agit des sujets âgés, des patients présentant une pathologie associée cardiovasculaire, des patients traités par bêtabloquants ou présentant une mastocytose et/ou un taux élevé de tryptase sérique.

La mastocytose est une maladie systémique rare et sa prévalence dans l'allergie aux hyménoptères est inconnue. En revanche, l'augmentation de la tryptase sérique est retrouvée chez 7,3 à 10,5 % des patients allergiques [28]. Il semblerait que cette augmentation soit plus souvent

Tableau 3. Indication de la désensibilisation [34]

Type de réaction	Tests diagnostiques TC / IgE	Désensibilisation	
Réaction locale	Positif	NON	
	Négatif	NON	
Réaction locorégionale	Positif	NON	
	Négatif	NON	
Réaction générale			
	– Sévère cardiorespiratoire	Positif	Oui
	– Légère	Négatif	NON
		Positif	NON
		Négatif	NON
	À discuter uniquement SI FR et/ou altération qualité de vie		
Réaction inhabituelle	Positif	NON	
	Négatif	NON	

présente chez les patients allergiques à la guêpe qu'à l'abeille. Plusieurs études suggèrent que les patients atteints d'une mastocytose ou présentant un taux élevé de tryptase sérique sont à risque de présenter des réactions plus sévères [29-31].

Indication de la désensibilisation

La désensibilisation n'est indiquée de principe que chez l'adulte ou chez l'enfant qui a présenté une réaction générale sévère, des manifestations cardiorespiratoires et dont le bilan cutané et/ou le dosage des IgE est positif (tableau 3). En l'absence d'un bilan biologique positif, il ne faut pas désensibiliser, mais l'existence d'un risque faible de récurrence rend obligatoire de prescrire de l'adrénaline auto-injectable [32].

Les réactions légères uniquement cutanéomuqueuses chez l'adulte comme chez l'enfant ne relèvent pas *a priori* d'une désensibilisation spécifique malgré un bilan cutané et/ou sanguin positif. Devant cette situation clinique, il faudra toujours rechercher l'existence ou non de facteurs de risque de récurrence, de facteurs aggravant la sévérité d'une éventuelle récurrence ainsi qu'évaluer la qualité de vie du patient [33]. S'il existe chez ce patient un facteur de risque ou une importante altération de la qualité de vie, alors la désensibilisation sera proposée.

Toutes les autres situations ne relèvent pas de la mise en route d'une désensibilisation. Il s'agit des réactions locorégionales, des réactions retardées ou inhabituelles, des réactions générales avec un bilan biologique spécifique négatif [34].

Situations particulières pour la mise en route de la désensibilisation

Grossesse

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

Traitement par bêtabloquant

Au vu d'une étude récente, il ressort que l'arrêt des bêtabloquants représente un risque plus important pour le patient de faire une décompensation de sa maladie cardiaque que de présenter une réaction secondaire générale lors de la désensibilisation. Il faut, dans tous les cas, demander au cardiologue le remplacement des bêtabloquants. Si leur arrêt est préjudiciable pour le patient et s'il existe une nécessité impérative de le désensibiliser au venin d'hyménoptère, cette désensibilisation se fera sous bêtabloquant [35].

Mastocytose

Elle n'est pas une contre-indication à la désensibilisation, bien au contraire, puisqu'elle est un facteur favorisant la survenue d'une réaction sévère. Malheureusement, parfois la désensibilisation est mal tolérée avec apparitions répétées de réactions secondaires systémiques obligeant son arrêt [36]. Quand elle peut être poursuivie, son efficacité est réduite avec récurrence observée durant la désensibilisation ou après son arrêt lors de nouvelles piqûres, et ce plus particulièrement en cas d'allergie aux guêpes.

Sélection du venin pour la désensibilisation

La priorité est toujours donnée à l'identification entomologique faite par le patient ou son entourage présent au moment de l'accident, confirmée par la positivité des tests cutanés et/ou le dosage des IgE. Plusieurs possibilités peuvent se présenter (tableau 4).

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

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

Tableau 4. Sélection des venins pour la désensibilisation

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

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

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

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

Hyménoptère identifié comme un bourdon, tests cutanés et/ou IgE positifs à l'abeille : désensibilisation possible au venin d'abeille. Il existe deux tableaux cliniques [37] :

- soit allergie au bourdon après une sensibilisation par piqûre d'abeille, allergie impliquant probablement des allergènes communs abeille et bourdon, d'où une désensibilisation efficace avec le venin d'abeille ;

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

En cas de polysensibilisation aux venins, sans identification de l'hyménoptère responsable, une aide au diagnostic peut être apportée par la demande d'un test d'inhibition du RAST. Malheureusement, ce test n'est pas un test de routine et ne pourra être réalisé qu'exceptionnellement dans de rares centres. Le dosage plus facile des IgG spécifiques, à condition qu'il soit demandé dans le mois qui suit la piqûre, peut orienter vers un insecte si le taux est élevé pour l'un d'eux.

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

Protocole de désensibilisation

Actuellement, la faveur va aux protocoles accélérés sur quelques heures (tableau 5). Le protocole en 3 heures 30 est maintenant largement admis au niveau national et

européen [38]. Il est identique, qu'il s'agisse d'un enfant (quel que soit l'âge) ou d'un adulte [39]. Au jour 1, le patient reçoit une dose cumulée de 100 µg en 6 injections, puis au jour 15, la même dose en 2 injections de 50 µg et au jour 45 une seule injection de 100 µg. Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les 6 semaines jusqu'à la cinquième année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de 5 ans, les rappels sont effectués toutes les 8 semaines. L'espacement des rappels à 3 mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation : pendant la désensibilisation et à l'arrêt de la désensibilisation, risque augmenté de récurrences [40]. De même, il est noté une augmentation des réactions secondaires pendant l'espacement des doses, et pour un certain nombre de patients, l'espacement à 3 mois ne peut être atteint. Des études complémentaires sont nécessaires avant de proposer des rappels au-delà de 8 semaines.

La dose de rappel est de 100 µg pour la majorité des patients. Elle ne doit en aucun cas être inférieure à cette dose, car alors l'efficacité de la désensibilisation est mauvaise. Dans certaines situations cliniques, profession exposée, réaction lors de la désensibilisation ou lors d'une piqûre sous désensibilisation, les rappels doivent être de 200 µg. De même, il est conseillé de faire des rappels à 200 µg mensuellement chez les patients présentant une mastocytose associée [41].

Quel que soit le protocole de désensibilisation utilisé, un certain nombre de réactions secondaires est rapporté. L'allergie au venin d'abeille, la phase d'augmentation des doses de venin, la sévérité de la réaction initiale sont des

Tableau 5. Protocole de désensibilisation en ultra-rush

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

Tableau 6. Risque de récurrences à l'arrêt de la désensibilisation

Élevé chez :

- adultes vs enfants
- patients allergiques à l'abeille vs guêpe
- patients avec RG initiale sévère
- patient avec RG pendant DES, aux injections ou à des piqûres
- DES pendants 3 ans vs \geq 5 ans
- tryptase de base élevée
- mastocytose
- sensibilité cutanée élevée

Non influencé par :

- sexe
- atopie
- taux d'IgEs

facteurs de risque à une mauvaise tolérance de la désensibilisation [42]. La mise sous antihistaminique pendant les phases de progression des doses diminue la survenue de réactions secondaires légères cutanéomuqueuses et augmenterait l'efficacité de la désensibilisation [43]. Il est recommandé actuellement de prescrire un antihistaminique *per os* 24 à 48 heures avant la désensibilisation et de le poursuivre pendant 2 à 3 jours.

Durée de la désensibilisation (tableau 6)

Elle doit être au minimum de 5 ans et peut alors être arrêtée dans la majorité des cas [44, 45]. Mais chez certains patients, la désensibilisation pourra se poursuivre au-delà, voire à vie. Les facteurs qui doivent être discutés au moment de l'arrêt, car ils sont reconnus comme facteurs de risque de récurrence, sont : I) l'adulte (pathologies cardiovasculaires associées), II) l'allergie au venin d'abeille (profession exposée), III) la réaction initiale sévère (grades 3 et 4), IV) la mauvaise tolérance de la désensibilisation ou l'apparition d'une réaction générale à une piqûre sous désensibilisation (patient avec des rappels à 200 µg), V) la mastocytose, un taux élevé de tryptase sérique, VI) la persistance d'une forte sensibilité cutanée et/ou sérique (identique au bilan initial).

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

La désensibilisation, chez les enfants, diminue significativement le risque de réactions générales en cas de nouvelle piqûre 10 à 20 ans après un arrêt de la désensibilisation dont la durée moyenne avait été de 3,5 ans. Ce bénéfice prolongé est nettement supérieur à celui de l'adulte avec 13,5 % de récurrence après 7 ans d'arrêt [20].

Pour de nombreux patients, la désensibilisation est arrêtée au bout de 5 ans. Dans tous les cas, s'il persiste à

l'arrêt un bilan cutané et/ou sanguin positif, la prescription d'adrénaline auto-injectable est nécessaire.

Références

1. Fernandez J. Distribution of vespidae species in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 319-24.
2. Müller UR. Recombinant venom allergens. *Allergy* 2002 ; 57 : 570-6.
3. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom : XXVII. Bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 812-21.
4. Henriksen A, King TP, Mirza O, et al. Major venom allergen of yellow jackets, Ves v 5 : structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins* 2001 ; 45 : 438-48.
5. 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.
6. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom : XV. The immunologic basis of vespidae venom cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 75 : 611-3.
7. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini RA, 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 : 834-8.
8. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy : a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 439-47.
9. Fernandez J, Blanca M, Soriano J, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 1069-74.
10. de la Torre-Morin F, Garcia-Robaina JC, Vasquez-Moncholo 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.
11. Biló BM, Rueff H, Mosbech F, Bonifazi JNG. Oude-Elberink & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity : Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005 ; 60 (11) : 1339-49.
12. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA. Bee and Wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ; 77 : 423-7.
13. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983 ; 38 : 195-200.
14. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 ; 5 : 355-8.
15. Krauke B, Sturm G, Aberer W. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 180-1.
16. Mauriello PM, Barde SH, Georgetis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 494-8.
17. 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 : 289-93.
18. 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 : 335-9.

19. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect sting. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1601-3.
20. 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.
21. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1980 ; 90 : 177-84.
22. Lochey RF, Turbeltaub PC, Baird-Warren IA, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982 : demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 370-82.
23. 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 : 431-6.
24. 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 : 151-9.
25. Pucci S, Antonicelli, Bilo B, Garritani MS, Bonifazi F. The short interval between two stings as a risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994 ; 49 : 894-6.
26. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 760-6.
27. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 ; 5 : 343-7.
28. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy : relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003 ; 33 : 1216-20.
29. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa : Clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 11-5.
30. Dubois AEJ. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 291-5.
31. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, et al. Constitutively raised concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001 ; 357 : 361-2.
32. Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 495-8.
33. Oude-Elberink JNG, de Monchy JGR, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jacket allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 174-82.
34. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U. the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy : guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005 ; 60 (12) : 1459-70.
35. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 606-10.
36. Oude-Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors J, van Doormal J, 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.
37. Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001 ; 1 : 361-5.
38. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid venom immunotherapy : comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 226-30.
39. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med* 2004 ; 707-9.
40. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 902-6.
41. 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.
42. 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.
43. Müller UR, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 81-6.
44. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 385-90.
45. Lerch E, Müller UR. Long term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 606-12.