

2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Prévention et prise en charge des piqûres d'hyménoptères en France métropolitaine : Rôle du pharmacien d'officine

ROCHE Matthieu

Né le 23 Avril 1989 à ANGERS (49)

Sous la direction de M.

LECUIT Jean-Claude

Membres du jury |

LARCHER Gérald	Président et Co-directeur
LECUIT Jean-Claude	Directeur
PECH Brigitte	Membre
DILE Nathalie	Membre



Soutenue publiquement le
Mardi 9 Décembre 2014 à 14h00

UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE
DE LA SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné ROCHE Matthieu
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 16 / 11 / 2014



Année Universitaire 2014-2015**Liste des enseignants****Département Pharmacie*****PROFESSEURS******Disciplines***

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST***Disciplines***

BRUNA Étienne	Industrie
---------------	-----------

MAITRES DE CONFERENCES***Disciplines***

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistiques
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.***Disciplines***

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

Disciplines

BRUNOIS-DEBU Isabelle Anglais

ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche)

Disciplines

BOISARD Séverine Chimie analytique

DESHAYES Caroline Bactériologie

RODIER Marion Pharmacologie

VERRIER Julie Parasitologie et mycologie médicale

Liste des enseignants

Département ISSBA

<i>PROFESSEURS</i>	<i>Disciplines</i>
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
<i>MAITRES DE CONFERENCES</i>	<i>Disciplines</i>
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
BONNIN Marie	Management intégré / qualité logistique
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAISANT Nathalie	Génie des produits industriels
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles
<i>PRAG (Professeurs Agrégés)</i>	<i>Disciplines</i>
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

Disciplines

LECOMTE Stéphane Anglais

MEENTS Ulrike Allemand

PAST

Disciplines

Sureté de fonctionnement des études cliniques

BLOQUIN Laurence Management des structures des soins

Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti

DE LOQUIS Anne-Laure Prévention des risques et sécurité

MATHIEU Éric Ingénierie de projets dans les domaines de santé

NORMAND Yves Systèmes d'information santé

POURBIAS Marie-Annick Projets professionnels – Formations

POURIAS Marie-Annick Projets professionnels Formation continue

VERBORG Soisik Management – Qualität

REMERCIEMENTS

À Monsieur Jean-Claude LECUIT, médecin urgentiste au SAMU 49 - CHU d'Angers,

Pour sa confiance accordée en acceptant de diriger ce travail, pour le temps consacré, pour sa disponibilité et la rapidité de ses réponses.

À Monsieur Gérald LARCHER, professeur en biochimie,

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail, pour la rapidité de ses relectures et pour ses conseils toujours bienvenus.

À Madame Brigitte PECH, professeur et maître de conférences en pharmacotechnie,

Pour avoir accepté de faire partie du jury, de nous avoir suivi et supporté toutes ces années.

À Madame Nathalie DILE, pharmacien titulaire à Chemillé,

Pour avoir trouvé le temps de juger ce travail et pour m'avoir fait découvrir le monde de l'officine lors de mes différents stages.

À Laetitia,

Pour ces six premières années de vie à deux merveilleuses, pour sa patience (et il en faut !) et pour son soutien.

À mes parents,

Pour leur aide et leur soutien tout au long de mes études, pour tous ces moments de bonheurs partagés avec eux et ceux qui vont suivre et parce que ce sont des parents extraordinaires.

À Quentin, Thomas, Alice, Julia et Marine,

Pour tous ces très bons moments passés ensemble et tous ceux qui restent à venir. En espérant avoir réconcilié ma petite sœur avec les hyménoptères.

À mes grands-parents, mes oncles et tantes, cousins, cousines,

Parce que vous êtes une famille formidable.

À La Bande (Angéline, Anne-Lise, Antoine, Arnaud, Audrey, Bastien, Charlotte, Clément, Delphine, Delphine, Eglantine, Fanny, Florent, François, Jérôme, Jonathan, Laura, Marine, Marion, Marie, Mathilde, Matthieu, Olivier, Pauline, Quentin, Romain et Vincent)

Pour cette belle amitié et pourvu que ça dure.

...un grand Merci !

SOMMAIRE

<u>REMERCIEMENTS</u>	8
<u>SOMMAIRE</u>	10
<u>GLOSSAIRE</u>	13
<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>PARTIE I :</u>	17
<u>LES HYMENOPTERES</u>	17
PRESENTATION DES HYMENOPTERES	18
I. PRESENTATION GENERALE	18
II. MODE DE VIE	20
MORPHOLOGIE DES HYMENOPTERES	25
I. FAMILLE DES APIDAE	25
II. FAMILLE DES VESPIDAE	27
COMPOSITION DES VENINS	29
I. VENINS DES APIDAE	29
II. VENINS DES VESPIDAE	31
<u>PARTIE II :</u>	35
<u>LES PIQURES D'HYMENOPTERES</u>	35
EPIDEMIOLOGIE	36
LA PIQURE ET SES EFFETS	38

I.	REACTION NON SPECIFIQUE	38
II.	REACTION SPECIFIQUE DU VENIN D'APIDAE	39
III.	REACTION SPECIFIQUE DU VENIN DE VESPIDAE	40
IV.	EVOLUTION DES SYMPTOMES	40
LE CHOC ANAPHYLACTIQUE		41
I.	RAPPELS IMMUNOLOGIQUES SUR L'HYPERSENSIBILITE, L'ALLERGIE ET L'ANAPHYLAXIE	41
II.	MANIFESTATIONS CLINIQUES	44
LE CHOC TOXIQUE		47
DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE		48
I.	L'ANAMNESE	48
II.	LES TESTS CUTANES (TC)	49
III.	LE DOSAGE DES IgE SERIQUES SPECIFIQUES	50
IV.	DOSAGE DES IgE DIRIGÉES CONTRE LES ALLERGENES RECOMBINANTS	51
V.	LE TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES (TAB)	51
VI.	CAS PARTICULIER DE LA MASTOCYTOSE	52
PARTIE III :		53
<u>TRAITEMENTS</u>		53
TRAITEMENTS DES REACTIONS LOCALES OU LOCOREGIONALES		54
TRAITEMENTS DES REACTIONS SYSTEMIQUES		56
I.	L'ADRENALINE	56
II.	TRAITEMENTS DE SECOND RECOURS DES REACTIONS SYSTEMIQUES	61
LA DESSENSIBILISATION OU IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE		62
I.	DEFINITION	62
II.	INDICATIONS DE LA DESSENSIBILISATION	63

III. PROTOCOLES DE DESENSIBILISATION	64
IV. EFFETS SECONDAIRES	65
V. CAS PARTICULIERS DE LA DESENSIBILISATION	66
PARTIE IV :	67
<u>ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</u>	67
RECONNAISSANCE DES HYMÉNOPTÈRES	68
MESURES PROPHYLACTIQUES	69
TRAITEMENT	71
I. PREMIERS SOINS	71
II. CONSEILS	72
III. APPEL DES SERVICES D'URGENCE	73
<u>CONCLUSION</u>	74
<u>ANNEXES</u>	77
<u>TABLE DES MATIÈRES</u>	82
<u>INDEX DES TABLEAUX</u>	86
<u>INDEX DES FIGURES</u>	87
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	89

GLOSSAIRE

C15	Centre 15
CCD	Carbohydrate Cross-reactive Determinant
COMT	Catéchol-O-Méthyl Transférase
COX	Cyclo-oxygénase
DS	Désensibilisation
FDGDON	Fédération Départementale des Groupements de Défense contre les Organismes Nuisibles
FREDON	Fédération Régionale de Défense contre les Organismes Nuisibles
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDR	Intradermo réaction
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
ITS	Immunothérapie spécifique
IV	Intraveineux
kDa	KiloDalton
LOX	Lipo-oxygénases
MAO	Mono Amine Oxydase
MCD-peptide	Mast Cell Degranulating peptide
PG	Prostaglandine
PAF	Facteur d'activation plaquettaire
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
TAB	Test d'activation des basophiles
TC	Tests cutanés

**PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES
PIQURES D'HYMENOPTERES :
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

INTRODUCTION

En 2600 avant J-C, le pharaon Ménès I^{er} est mort suite à une piqûre de guêpe. C'est le premier cas connu de décès dû à une réaction allergique à un hyménoptère. Il faudra attendre le docteur Desbret en 1765 pour avoir la première description d'une réaction mortelle au venin d'abeille¹. Aujourd'hui, les allergies aux venins d'hyménoptères concerneraient environ trois millions de personnes en France et causeraient une dizaine de décès par an.

Dans ce travail, le but est de pouvoir donner des clés au pharmacien pour permettre l'identification des hyménoptères et notamment du frelon asiatique (dont la zone de répartition ne cesse de s'étendre) et de délivrer les premiers soins. Etant un interlocuteur privilégié, il est généralement le premier professionnel de santé questionné suite à une piqûre d'hyménoptère. Il doit donc pouvoir rassurer et indiquer la marche à suivre. Il pourra réexpliquer l'utilisation des dispositifs d'auto-injection d'adrénaline, mais aussi les mesures préventives afin d'éviter les piqûres et les réactions sévères. Toutes ces connaissances permettront une meilleure prise en charge des patients victimes de piqûres d'hyménoptères.

PARTIE I :

LES HYMENOPTERES

PRESENTATION DES HYMENOPTERES

I. Présentation générale

Les Hyménoptères appartiennent à l'embranchement des Arthropodes et à la classe des Insectes (Figure 1)². En effet, ils sont constitués de trois parties distinctes : la tête, le thorax pourvu de trois paires de pattes et l'abdomen³.

Parmi les Insectes, on distingue deux sous-classes principales : les Aptérygotes, sans aile et les Ptérygotes, porteurs d'ailes. Les hyménoptères sont holométaboles, c'est-à-dire qu'ils subissent une métamorphose complète. Les œufs évoluent en larves, puis en nymphes et enfin en adultes. On dénombre 120 000 espèces d'hyménoptères, ce qui en fait le deuxième groupe le plus important des insectes derrière les coléoptères³.

Règne	Animalia
Embranchement	Arthropodia
Sous-embranchement	Hexapoda
Classe	Insecta
Sous-classe	Pterygota
Infra-classe	Neoptora
Super-ordre	Endoptérygota
Ordre	Hymenoptera
Sous-ordre	Sympchita et Apocrita

Figure 1 - Classification des hyménoptères

Prévention et prise en charge des piqûres d'hyménoptères

Les Hyménoptères, responsables d'allergies lors de piqûres, appartiennent au sous-ordre des Aculéates, pourvus d'un aiguillon à l'extrémité de l'abdomen. Les Aculéates (Figure 2)⁴ sont divisés en trois familles : les Apidae comprenant les abeilles (genre *Apis*) et les bourdons (genre *Bombus*), les Vespidae comprenant les guêpes (genre *Vespula*), les frelons (genre *Vespa*) les polistes (genre *Polistes*) et les Formicidae⁵.

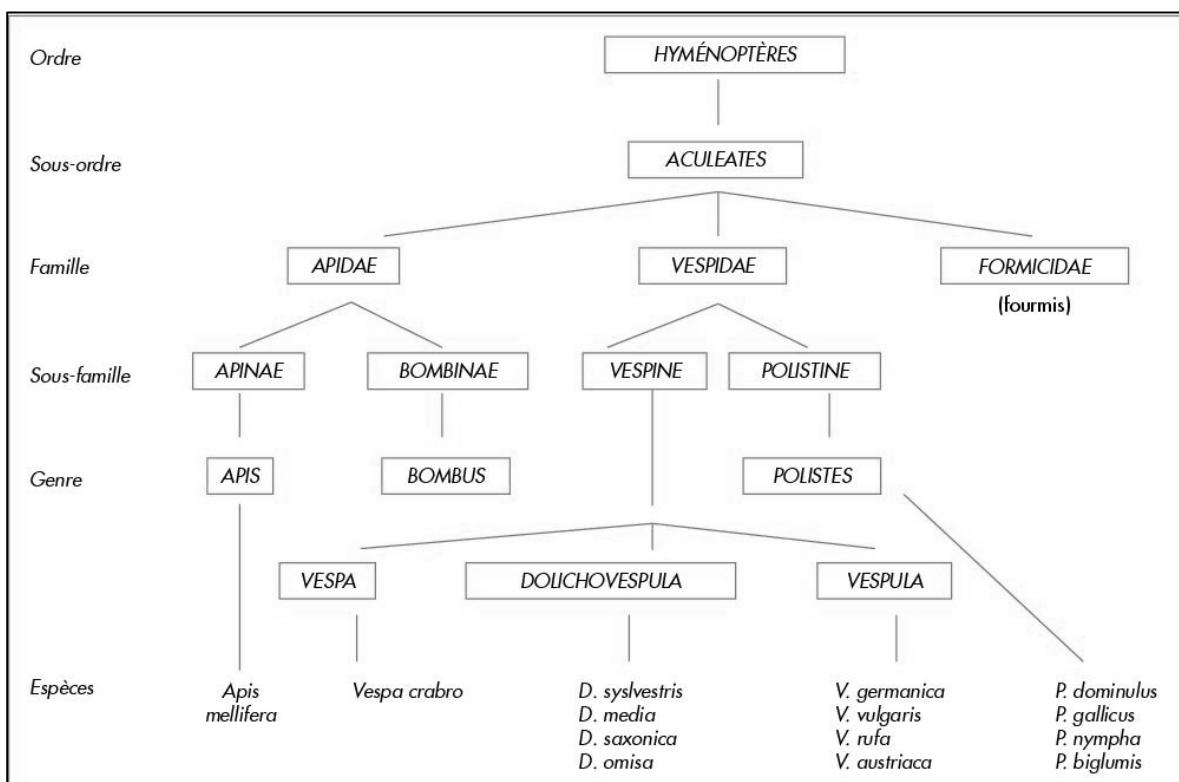


Figure 2 - Ordre des hyménoptères

II. Mode de vie

1. Les Apidae et Vespidae

Les hyménoptères les plus fréquemment rencontrés en France, représentés par les Apidae et les Vespidae, sont organisés en sociétés constituées d'une reine (reproductrice), de mâles (reproducteurs), et d'ouvrières (femelles stériles)⁴.

Les reproducteurs quittent le nid à la fin de l'été pour la reproduction. Chez les guêpes, la reine est la seule à survivre en hiver, le reste de la colonie disparaissant. Les abeilles s'organisent en groupe pour se réchauffer et passer l'hiver. Au printemps, la reine fabrique plusieurs cellules afin d'y pondre ses œufs. Les larves sont nourries par la reine (de proies pour les guêpes, de nectar et de miel pour les abeilles). Les premiers adultes deviennent les ouvrières et sont chargés de l'entretien et de la défense de la ruche, du nourrissement des nouvelles larves ainsi que la recherche de pollen ou nectar (pour les abeilles). Ces tâches évoluent en fonction de l'âge de l'ouvrière. La seule activité de la reine sera alors de pondre pour donner naissance à de nouvelles ouvrières, à des mâles ou à des femelles reproductrices. Seule une reproductrice survivra pour devenir reine après avoir tué les autres reproductrices⁶.

La taille de la colonie peut aller de quelques centaines d'individus pour les frelons et les bourdons jusqu'à plusieurs dizaines de milliers pour les abeilles et les guêpes⁵.

Prévention et prise en charge des piqûres d'hyménoptères

Les nids diffèrent selon l'espèce (Figure 3⁷, Figure 4⁸, Figure 5⁹ et Figure 6¹⁰). Les abeilles et les bourdons vivent en colonies proches des fleurs dans des ruches ou des troncs d'arbres. Les guêpes et les frelons préfèrent vivre en lieu sombre : trou dans un mur, ancien terrier ou arbre creux⁵.



Figure 3 - Nid d'abeille



Figure 4 - Nid de bourdon



Figure 5 - Nid de frelon



Figure 6 - Nid de guêpe

Les hyménoptères sont peu agressifs et ne piquent que pour défendre leur ruche, leur nid ou par mécanisme d'autodéfense en cas d'écrasement par exemple. La majorité de ces espèces sont pollinisatrices¹¹.

2. Le frelon asiatique

Le frelon asiatique ou *Vespa velutina nigrithorax* est naturellement présent dans un triangle allant du nord de la Chine à l'Afghanistan et jusqu'en Indonésie. En 2004, il a été introduit accidentellement en France dans le Lot-et-Garonne. Des femelles fondatrices auraient hiberné dans des poteries chinoises rapportées de voyage. Le frelon asiatique est désormais retrouvé dans une cinquantaine de départements français, allant de la côte basque jusqu'au pourtour méditerranéen et en Bretagne¹². Des signalements ont également été recensés en Espagne, au Portugal et en Belgique¹³.

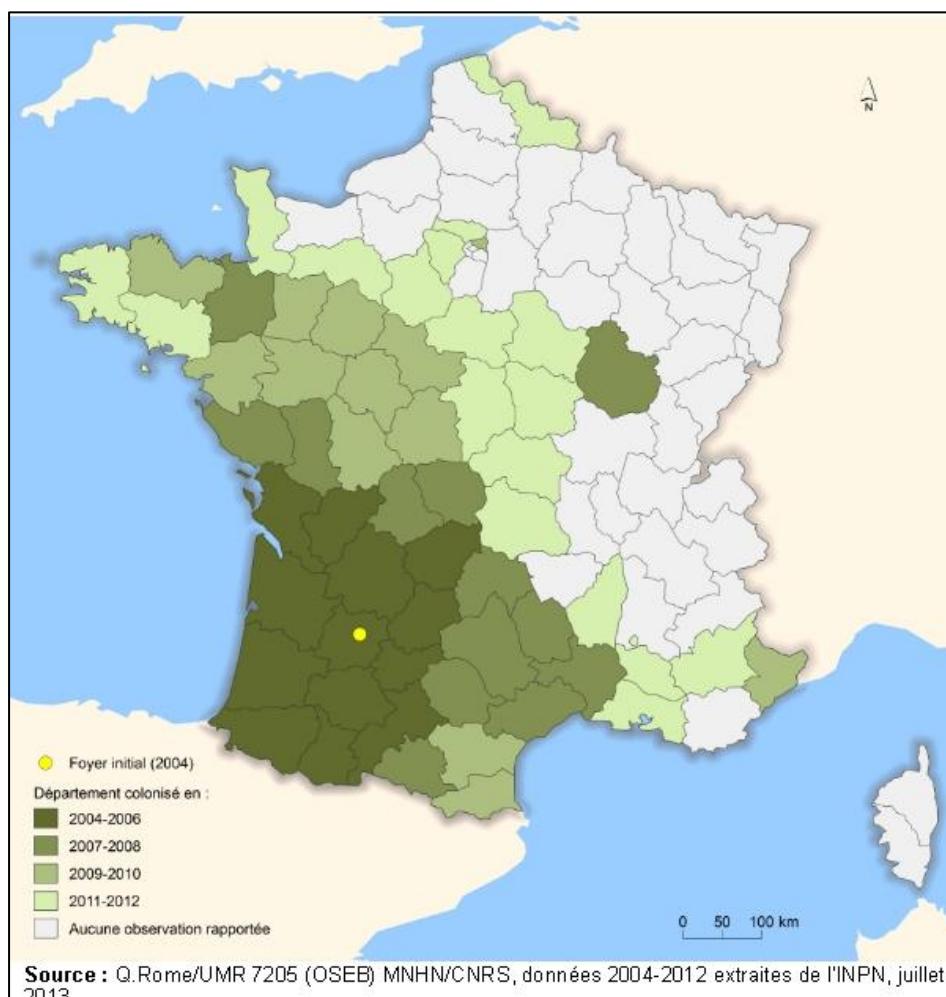


Figure 7 - Répartition du frelon asiatique entre 2004 et 2012

Les nids de frelons asiatiques se trouvent souvent en hauteur dans les arbres et sont formés par une reine au printemps. Ce nid possède un seul orifice latéral mais peut mesurer plus d'un mètre de haut et est composé en moyenne de 6000 individus (Figure 8)¹⁴. En hiver, seule la femelle survit en hivernant. Il est considéré comme une espèce nuisible car il est apivore, c'est-à-dire qu'il chasse les abeilles pour nourrir ses larves. Cela décime les colonies dans les ruches et diminue les activités de butinage, les activités pollinisatrices et la production de miel. Aucune stratégie n'est vraiment efficace pour s'en débarrasser malgré de nombreux moyens mis en œuvre¹³.

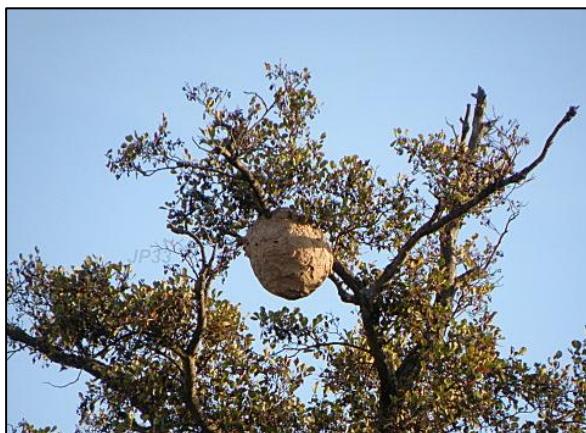


Figure 8 - Nid de frelon asiatique

Les fédérations régionales et départementales des groupements de lutte contre les organismes nuisibles (FREDON et FDGDON) participent au recensement des nids de frelons asiatiques et permettent de suivre l'évolution de sa répartition en France. La déclaration d'un nid de frelon est obligatoire auprès de ces associations ou de la mairie¹⁵.

3. Les Formicidae

Chez les Formicidae, les espèces dangereuses ne sont pas rencontrées en Europe mais en Amérique, en Afrique du nord et centrale et en Australie¹⁶.

Elles sont organisées en société très complexe et communiquent surtout par des signaux chimiques. On retrouve les ouvrières, femelles stériles et dépourvus d'aile, les mâles et femelles reproducteurs ailés. Lors du vol nuptial, les femelles sont fécondées par plusieurs mâles qui meurent ensuite. La femelle, une fois posée au sol, perd ses ailes et fonde une nouvelle colonie avec une ou plusieurs reines⁶.

Les colonies peuvent compter de plusieurs milliers à plusieurs centaines de milliers d'individus. On trouve des colonies surtout dans le sol ou le bois mort et plus rarement dans les arbres⁶.

Ces espèces n'étant pas rencontrées en France métropolitaine, elles ne seront pas détaillées dans ce travail.

MORPHOLOGIE DES HYMENOPTERES

Les hyménoptères sont des insectes équipés de deux paires d'ailes membraneuses couplées. Ils peuvent mesurer de 0,1 mm à 10 cm selon l'espèce et le stade du cycle³.

Le corps est séparé en trois parties : la tête, le thorax porteur des ailes et l'abdomen se terminant, uniquement chez les femelles, par un aiguillon mobile³.

La tête est équipée de pièces buccales de type broyeur-lécheur. C'est-à-dire qu'elle est équipée de mandibules qui entourent une langue⁶.

Ils se différencient par leur morphologie mais également par la nervation des ailes, la structure du dard ou la pilosité du thorax, de l'abdomen et des pattes⁶.

I. Famille des Apidae

Les Apidae sont des insectes trapus et poilus. L'étranglement entre le thorax et l'abdomen est peu marqué. Leurs poils, notamment au niveau des pattes, servent à stocker le pollen pour le ramener à la ruche. Leur vol est plutôt bruyant¹⁷.

1. L'abeille

L'abeille est de couleur brune avec des poils jaunes et peut mesurer de 15 à 20 mm (Figure 9)¹⁸. Seule l'abeille femelle (reine ou ouvrière) est munie d'un dard sclérifié, c'est-à-dire qu'il est muni de petits crochets et qu'il ne peut pas être retiré en cas de piqûre. Le dard reste au niveau de la piqûre et l'abeille meurt par évaporation. L'abeille demeure peu agressive exceptée dans la défense de sa ruche. L'espèce la plus répandue est *Apis mellifera*¹⁷.



Figure 9 - *Apis mellifera*

2. Le bourdon

Le bourdon est de couleur noire, jaune et blanche à l'extrémité postérieure (Figure 10)¹⁹. Il peut mesurer de 15 à 28 mm. Comme chez l'abeille, seule la femelle est munie d'un dard qui est lisse, elle peut donc piquer plusieurs fois. Son vol est plutôt lent et lourd. On les observe surtout à proximité des fleurs et sont les moins agressifs des hyménoptères⁵. Il est parfois confondu avec les « faux-bourdons » qui sont les abeilles mâles⁴.



Figure 10 - *Bombus sp*

II. Famille des Vespidae

Les Vespidae sont des insectes plus sveltes que les Apidae. Ils ne sont pas velus et l'on observe un étranglement important entre le thorax et l'abdomen⁴.

1. La guêpe

La guêpe est de couleur jaune rayée ou tachetée de noir et mesure environ 15 mm (Figure 11)²⁰. L'abdomen est fin et se termine, seulement chez les femelles, par un aiguillon lisse qui permet de piquer plusieurs fois. Attrirées par les aliments, elles peuvent devenir agressives. Les espèces les plus représentées sont *Vespula germanica* et *Vespula vulgaris*¹⁷.



Figure 11 - *Vespula vulgaris*

2. La poliste

Les polistes ressemblent aux guêpes mais ne mesurent pas plus de 15 mm. Elles se distinguent des guêpes car leurs antennes sont jaunes-orangées alors que chez la guêpe, elles sont noires (Figure 12)²¹. L'aiguillon est également lisse chez les femelles. On les retrouve surtout dans le sud de la France. L'espèce la plus répandue est *Polistes dominula*⁴.



Figure 12 - *Polistes sp*

3. Le frelon

Le frelon peut mesurer de 25 à 35 mm et ressemble à une grosse guêpe. Il est de couleur brune au niveau du thorax et de couleur jaune tachée de noir sur l'abdomen. Les ailes et les pattes sont rousses (Figure 13)²². L'espèce la plus représentée est *Vespa crabro*⁵.



Figure 13 - *Vespa crabro*

4. Le frelon asiatique

Le frelon asiatique ressemble beaucoup au frelon européen (Figure 14²³). Il mesure entre 2 et 3 cm de long. Son corps est brun foncé et se reconnaît par le quatrième segment de l'abdomen qui est orange. Ses pattes sont jaunes. Le frelon asiatique, malgré son agressivité sur les abeilles, n'est pas agressif excepté si l'on s'approche à moins de cinq mètres de son nid. L'attaque est alors souvent collective et engendre de nombreuses piqûres¹³.



Figure 14 - *Vespa velutina*

COMPOSITION DES VENINS

Les venins d'hyménoptères sont des mélanges composés de molécules pharmacologiques comme des amines vaso-actives, des enzymes dont certains sont plus ou moins allergéniques et des protéines non enzymatiques avec une activité allergénique et toxique.

I. Venins des Apidae

1. L'abeille

Les polypeptides sont les constituants majoritaires du venin d'abeille. Le composant principal du venin d'abeille est la mélitine. Cette protéine représente à elle seule 50 % du poids sec du venin²⁴. Il s'agit d'une protéine de petite taille (environ 3 kiloDalton (kDa)) qui a des effets locaux toxiques et représente un des allergènes majeurs du venin, appelé Api m4²⁵.

Parmi les autres polypeptides, on trouve notamment l'apamine et le Mast Cell Degranulating peptide (MCD-peptide) qui ne sont pas reconnus comme des allergènes et vont surtout avoir des effets au niveau local⁴. Leurs concentrations sont respectivement de 2 % et 1 % du poids sec du venin d'abeille²⁵.

Parmi les enzymes, on trouve le second composant principal : la phospholipase A2, une enzyme représentant 12 % du poids sec du venin. Son activité enzymatique importante lui confère une forte toxicité cellulaire. Il s'agit également d'un allergène majeur du venin d'abeille appelé Api m1. On trouve également la hyaluronidase, appelée allergène Api m2, potentialisant les effets toxiques des autres molécules²⁶. La dernière enzyme présente dans le venin d'abeille est la phosphatase acide appelée Api m3 et est une enzyme de moindre importance²⁴.

Enfin, parmi les amines biogènes, on trouve en majorité l'histamine, représentant environ 1 % du poids sec du venin, la dopamine et la noradrénaline⁵.

L'abeille injecte en moyenne 50 à 100 microgrammes de venin par piqûre. Cependant, il lui faut une minute pour vider entièrement le contenu de son sac à venin²⁷.

2. Le bourdon

Le venin de bourdon ressemble beaucoup dans sa composition à celui du venin d'abeille. Les deux antigènes majeurs du venin sont : la phospholipase A2 appelée Bom p1 et la protéase appelée Bom p4. L'homogénéité de structure entre la phospholipase A2 du venin d'abeille et celle du venin de bourdon est de 55 %²⁴.

II. Venins des Vespidae

1. La guêpe

Comme chez les Apidae, le venin de guêpe est un mélange d'enzymes, d'amines biogènes et de protéines.

Les protéines sont représentées par des kinines comme la bradykinine et par l'antigène 5. L'antigène 5 est considéré comme le troisième allergène majeur de ce venin et est appelé Ves v5. Il s'agit d'une protéine de 28 kDa dont la fonction, aujourd'hui, n'est pas totalement définie. On y retrouve également le MCD-peptide comme dans le venin d'abeille²⁶.

Parmi les enzymes, on trouve la phospholipase A1 appelée Ves v1 et constitue un allergène majeur du venin de guêpe. Elle permet de potentialiser l'effet des autres molécules. La seconde enzyme d'importance, constituant également un allergène majeur malgré son homologie avec celle du venin d'abeille, est la hyaluronidase appelée Ves v2²⁴. D'autres enzymes sont présents dans le venin d'abeille, telles que la phosphatase acide ou la cholinestérase²⁵.

Enfin, concernant les amines biogènes, elles sont en quantités plus importantes que chez l'abeille. En effet, l'histamine représente en moyenne 4 % du poids sec du venin contre 1 % chez l'abeille. On trouve également de la sérotonine ainsi que de la dopamine ou de l'acétylcholine, de l'adrénaline et de la noradrénaline en plus faible quantité²⁵.

Le volume d'une piqûre chez la guêpe est d'environ 2 à 7 microgrammes²⁷.

2. Le frelon

Le frelon possède un venin proche de celui de la guêpe. L'antigène majeur du venin est la phospholipase A1 appelée Vespa c1 et qui possède une grande homogénéité de structure, environ 65 %, avec celle du venin de guêpe²⁴. L'autre enzyme présente est la hyaluronidase qui possède une forte analogie, environ 90 % avec la structure de celle du venin de guêpe²⁴.

On trouve également des kinines en plus grande quantité, responsables de la douleur lors de la piqûre⁵.

L'acétylcholine est l'amine biogène majoritaire dans le venin et représente 5 % du poids sec du venin²⁵.

3. La poliste

Le venin de poliste est constitué des mêmes molécules que celui de la guêpe. On y retrouve les trois allergènes majeurs que sont la phospholipase A1 appelée Pol a1, la hyaluronidase appelée Pol a2 et l'antigène 5 appelé Pol a3. L'homogénéité de structure entre ces molécules et celles du venin de guêpe est de 65 % pour les phospholipases, de 90 % pour les hyaluronidases et de 55 % pour l'antigène 5²⁴.

L'histamine ne représente que 3 % du poids sec du venin de poliste et est l'amine biogène majoritaire. La dopamine et l'acétylcholine sont également présentes dans le venin²⁵.

4. Le frelon asiatique

Le venin de frelon asiatique est en cours d'étude mais il est très probable que sa composition soit proche de celle du frelon européen (*Vespa crabo*). Cela pourrait entraîner des réactions croisées avec le frelon européen voire la guêpe¹³.

Tableau 1 - Comparaison de la composition des venins

Composition du venin	Apidae		Vespidae		
	Abeille	Bourdon	Guêpe	Frelon	Poliste
<u>Polypeptides :</u>					
- Mélitine	+ (Api m4) 50 %	+			
- Apamine	+ 2 %	+			
- MCD-peptide	+ 1 %	+	+	+	
- Kinines			+	+	
- Antigène 5			+ (Ves v5)	+	+ (Pol a3)
<u>Enzymes :</u>					
- Phospholipase A	+ (Api m1) 12 %	+ (Bom p1)	+ (Ves v1)	+ (vesp c1)	+ (Pol a1)
- Hyaluronidase	+ (Api m2)	+	+ (Ves v2)	+	+ (Pol a2)
- Phosphatase acide	+ (Api m3)	+	+	+	
- Protéase	+	+ (Bom p4)	+	+	
- Cholinestérase			+	+	
<u>Amines biogènes :</u>					
- Histamine	+ (1 %)	+	+ (4 %)	+	+ (3 %)
- Noradrénaline	+	+	+	+	
- Dopamine	+	+	+	+	
- Sérotonine			+		
-adrénaline			+	+	
- Acétylcholine			+	+ (5 %)	+

Les venins d'Apidae et de Vespidae ont des composants semblables, ce qui explique les réactions croisées entre les espèces. C'est-à-dire que les anticorps reconnaissent de la même façon deux antigènes dont les structures sont proches⁴.

PARTIE II :

LES PIQURES D'HYMENOPTERES

EPIDEMIOLOGIE

Il n'y a pas de prévalence connue dans la population générale concernant les piqûres d'hyménoptères. Cependant, il est estimé que 50 % des personnes vivant dans des zones tempérées, zones de présence des hyménoptères, ont déjà été piquées au moins une fois avant leurs 20 ans⁴. Selon les régions, 50 à 95 % des personnes ont déjà été piquées²⁸. La grande majorité des piqûres sont bénignes et ne nécessitent aucun traitement en dehors de la réassurance.

Le pays est un facteur influençant le risque de piqûre. En effet, le risque de piqûre en Suède, par exemple, est nettement inférieur aux pays du pourtour méditerranéen⁴. Certains métiers sont également des facteurs de risque d'exposition aux piqûres comme les apiculteurs, les paysagistes, les agriculteurs ou les forestiers⁴.

L'allergie au venin d'hyménoptère constitue la troisième cause d'anaphylaxie, derrière les médicaments et l'alimentation. Alors que dans l'imaginaire populaire la vipère, par exemple, paraît plus dangereuse, la mortalité liée à une piqûre d'hyménoptères est plus importante et évolue de 0,09 à 0,45 pour un million d'habitants en majorité chez les plus de 45 ans²⁹ contre 1 mort tous les 5 à 8 ans par morsure de vipère. Cela représente 10 à 20 morts par an en France. 0,4 à 0,8 % des adolescents et 3 à 5 % des adultes vont faire une réaction généralisée sévère suite à une piqûre d'hyménoptère⁵. Ces chiffres sont plus élevés chez les apiculteurs dont 14 à 43 % développeront une réaction allergique sévère. Le risque de développer une réaction locale, quant à lui, varie de 2,6 à 26,4 %²⁷.

Suite à une réaction locale le risque lors d'une piqûre ultérieure de développer une réaction systémique sévère est de 5 à 14 % chez l'adulte et 2 à 4 % chez l'enfant⁴. Le risque suite à une réaction allergique sévère de subir à nouveau une réaction allergique sévère oscille entre 50 et 75 %. Ce risque est d'autant plus grand que les deux piqûres ont lieu dans un intervalle de temps court et est plus faible chez l'enfant²⁷.

Les facteurs de risque à une réaction sévère sont nombreux. Comme il a été dit, les enfants sont moins à risque que les adultes, l'âge est donc un premier facteur de risque. Les hommes semblent plus touchés que les femmes, la profession entre également en compte⁴. L'intervalle entre deux piqûres et la sévérité de la réaction à la première piqûre sont deux facteurs de risque à ne pas négliger. Les antécédents sont également à prendre en compte (mastocytose, traitement par β-bloquants ou IEC). Enfin, le risque d'une nouvelle réaction sévère varie selon l'hyménoptère responsable. En effet, la récidive d'une piqûre d'abeille cause une réaction sévère dans 50 % des cas contre 25 % chez la guêpe⁴.

LA PIQURE ET SES EFFETS

I. Réaction non spécifique

Lors d'une piqûre d'hyménoptère, on observe une réaction inflammatoire locale au point de piqûre. Celsus, au premier siècle, décrivait la réaction inflammatoire par quatre signes cardinaux associant tumor (œdème), rubor (rougeur), calor (chaleur), dolor (douleur)³⁰. Suite à une piqûre d'hyménoptère, cela se traduira par un œdème accompagné de prurit, d'une douleur et d'un possible érythème⁵.

Chez tous les hyménoptères, l'histamine libérée provoque ce que l'on appelle la triade de Lewis qui se traduit par une vasodilatation, une rougeur due à l'afflux sanguin et un œdème par augmentation de la perméabilité du tissu conjonctif³¹. Cela permet une meilleure diffusion du venin. Les autres amines biogènes (noradrénaline, dopamine et sérotonine) jouent également un rôle dans la diffusion du venin⁵.

La toxicité des enzymes contenus dans les venins accentue la réaction inflammatoire. La hyaluronidase, présente dans les venins d'Apidae comme de Vespidae, va être capable de dégrader l'acide hyaluronique présent dans les membranes cellulaires. Cela va favoriser l'accès du venin aux cellules et potentialiser les actions des autres molécules présentes dans le venin²⁶.

II. Réaction spécifique du venin d'Apidae

Lors d'une piqûre d'Apidae, en plus de l'action des amines biogènes et de la hyaluronidase cités précédemment, les autres molécules possèdent des activités particulières²⁶.

La phospholipase A2 va, grâce à son activité enzymatique, dégrader les phospholipides membranaires en acide arachidonique qui activera les lipo-oxygénases (LOX) et les cyclo-oxygénases (COX). Les LOX seront responsables de la formation de leucotriènes, molécules inflammatoires capables d'augmenter la perméabilité membranaire. Les COX forment des prostaglandines inflammatoires qui, comme les leucotriènes, favoriseront la diffusion du venin³².

La mélitine est un toxique cellulaire qui est le principal responsable de la douleur lors de la piqûre. Elle agit en stoppant la phosphorylation oxydative mitochondriale de la membrane cellulaire²⁵. Par son action vasodilatatrice, hémolytique et cytotoxique, elle va entretenir la réaction inflammatoire²⁶.

Parmi les autres peptides, l'apamine est douée de propriétés neurotoxiques aussi bien périphériques que centrales grâce à sa capacité à traverser la barrière méningée²⁶. Le MCD-peptide aurait une activité sur les récepteurs membranaires engendrant une forte libération d'histamine²⁵.

III. Réaction spécifique du venin de Vespidae

Les mécanismes d'action des molécules présentes dans le venin de Vespidae sont mal connus notamment pour l'antigène 5 et la phospholipase A1²⁶.

L'antigène 5 aurait des propriétés neurotoxiques, mais est surtout connu pour son allergénicité. La phospholipase A1 est capable de cliver l'acide hyaluronique présent dans les phospholipides membranaires cellulaires, sur un site proche de la phospholipase A2, et de potentialiser l'action des autres molécules en améliorant la diffusion du venin²⁶.

En plus de l'histamine, citée précédemment, les amines biogènes comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline auront un effet vasomoteur lors de la piqûre et seront responsables de la réaction locale inflammatoire (douleur, brûlure, démangeaisons)¹¹.

Les kinines présentes dans le venin sont les responsables principales de la douleur lors de la piqûre, notamment chez le frelon, dont le venin plus riche en kinines provoque des réactions douloureuses particulièrement importantes⁵. Elles agissent de la même façon que les bradykinines endogènes sécrétées par les cellules en cas de traumatisme et qui vont stimuler les nocicepteurs, récepteurs spécifiques de la douleur³³.

IV. Evolution des symptômes

Chez un individu dit normal qui n'est pas sensibilisé, on observe une réaction « physiologique » inflammatoire. Elle se définit par une rougeur et une douleur locale accompagnée d'une induration qui doit disparaître en quelques heures³⁴. L'induration, varie de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres²⁷.

LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

I. Rappels immunologiques sur l'hypersensibilité, l'allergie et l'anaphylaxie

Tout d'abord quelques définitions³⁵ :

- **L'hypersensibilité** est une réaction inappropriée voire dangereuse provoquant des symptômes reproductibles vis-à-vis d'un stimulus spécifique à des doses habituellement sans conséquences chez un individu normal.
- **L'allergie** est une réaction d'hypersensibilité exagérée mettant en jeu un mécanisme immunologique. Les effecteurs peuvent être des immunoglobulines (IgE ou IgG) ou des cellules (lymphocytes).
- **L'anaphylaxie** est une réaction d'hypersensibilité sévère considérée comme une réponse immunologique normale mais qui va s'avérer potentiellement mortelle. Il s'agit d'une réaction systémique.

L'anaphylaxie suite à une piqûre d'hyménoptère est une réaction d'hypersensibilité immédiate. Cela correspond aux hypersensibilités de type I selon la classification de Gell et Combs (Tableau 2, Annexe 1³⁶). C'est-à-dire qu'il s'agit le plus souvent d'une hypersensibilité IgE-médiée.

Il est important de rappeler qu'il n'existe pas de transmission génétique familiale de l'allergie aux venins d'hyménoptères, notamment chez les apiculteurs.

Tableau 2 - Classification de Gell et Combs

	Type I : Hypersensibilité immédiate	Type II : Hypersensibilité intermédiaire	Type III : Hypersensibilité intermédiaire	Type IV : Hypersensibilité retardée
Effecteurs	IgE	IgG	IgG	Cellules
Cellules	- Mastocytes - Polynucléaires basophiles	Le complément via les phagocytes	Le complément via les phagocytes	- Lymphocytes - Macrophages
Pathologie	- Asthme - Conjonctivite - Choc anaphylactique	Cytopénie	Maladies sériques	- Eczéma - Dermatites de contact

L'hypersensibilité immédiate se déroule en deux temps : la phase de sensibilisation et la phase d'activation³⁷.

La phase de sensibilisation a lieu lors du premier contact avec l'allergène (Figure 15). Cela entraîne finalement une production par les lymphocytes B, différenciés en plasmocytes, d'IgE spécifiques dont la fonction est de lutter contre les éléments exogènes. Ces IgE vont se fixer sur les récepteurs des cellules effectrices, comme les mastocytes tissulaires, les polynucléaires basophiles ou éosinophiles et les macrophages. Ces cellules effectrices comportent des granulations contenant des médiateurs chimiques comme l'histamine ou des enzymes. Cette phase n'a pas de conséquence clinique³⁸.

Prévention et prise en charge des piqûres d'hyménoptères

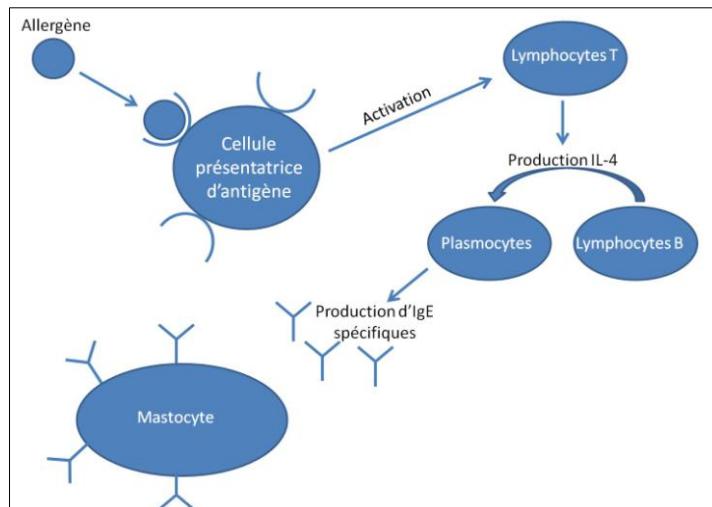


Figure 15 - Phase de sensibilisation

La phase d'activation a lieu lors d'un second contact avec l'allergène (Figure 16³⁸).

Celui-ci va alors être reconnu par les IgE fixées sur les mastocytes et va provoquer une libération d'histamine par dégranulation des vésicules mastocytaires. Il s'agit de la phase précoce de la réaction allergique. L'activation des mastocytes va également entraîner la création de médiateurs dits néo-synthétisés comme les prostaglandines (PG), les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire (PAF) ou de cytokines pro-inflammatoires. Les PG, les leucotriènes et le PAF vont accroître les effets de l'histamine et entretenir la réaction inflammatoire. Les cytokines vont permettre le recrutement des cellules effectrices secondaires (basophiles, éosinophiles et macrophages) qui seront activées si l'allergène est toujours présent. Cela entraîne la libération d'enzymes et à nouveau la formation des mêmes médiateurs néo-synthétisés responsables de la phase tardive allergique³⁸.

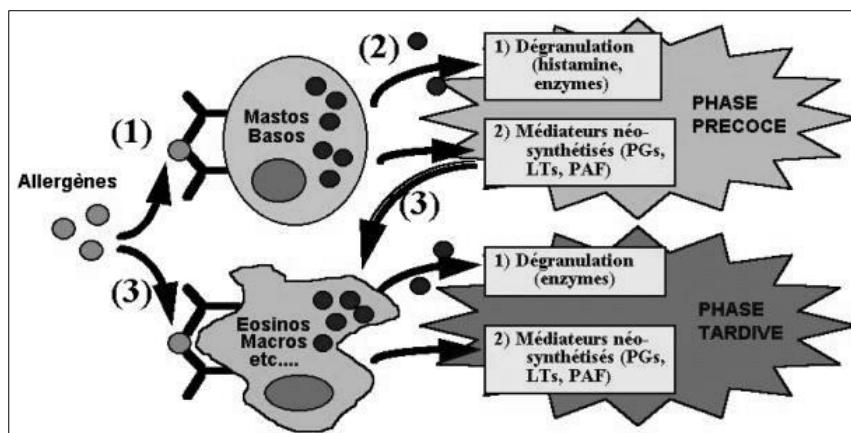


Figure 16 - Phase d'activation

II. Manifestations cliniques

Lors d'une piqûre d'hyménoptère, les molécules présentes dans le venin vont provoquer, en plus de la réaction IgE médiée, une réaction locale ou systémique⁵.

1. Réactions locales

La réaction locale allergique se traduit par une douleur, une rougeur et une induration dont le diamètre peut dépasser les 10 cm. L'œdème peut progressivement s'étendre à tout le membre. La résorption de l'œdème est supérieure à 24 heures⁵.

Une piqûre dans la bouche ou sur le cou, même chez une personne non sensibilisée, peut entraîner des difficultés respiratoires par l'œdème de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures et nécessite une prise en charge en urgence³⁹.

2. Réactions immédiates

Les réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères sont classées en quatre stades selon la classification de Müller ou la classification de Ring et Messmer. Ces deux classifications sont proches et se basent sur la sévérité de la réaction (Tableau 3 et Tableau 4). La classification de Müller semble la plus utilisée³⁴.

Tableau 3 - Classification de Müller

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aigue généralisée, prurit • Sensation de malaise, anxiété 	<p>Un ou plusieurs signes du stade I associés à au moins deux signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cœdème • Oppression thoracique • Douleurs abdominales, nausées, diarrhée • Vertiges 	<p>Un ou plusieurs signes du stade II associés à au moins deux signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée • Dysphagie • Dysphonie • Confusion, impression de mort imminente 	<p>Un ou plusieurs signes du stade III associés à au moins deux signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyanose • Hypotension • Collapsus • Perte de connaissance • Syncope • Incontinence

Tableau 4 - Classification de Ring et Messmer

Stade I	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cutanéo-muqueux généralisés
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte multiviscérale modérée • Signes cutanéo-muqueux • Tachycardie, Hypotension • Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte multiviscérale sévère/choc menaçant la vie et imposant un traitement spécifique • Tachycardie, bradycardie, troubles du rythme, bronchospasme, collapsus cardio-vasculaire • Certains signes cutanéo-muqueux peuvent ne pas être présents et apparaître tardivement quand la tension remonte
Stade IV	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt cardio-circulatoire-ventilatoire

Ces manifestations cliniques sont liées aux molécules présentes dans le venin et aux molécules libérées par dégranulation.

L'histamine va être responsable au départ d'une vasodilatation et d'une bronchoconstriction via les récepteurs H1. Ces récepteurs H1 présents au niveau des nerfs périphériques vont être responsables des démangeaisons et de la douleur. Au niveau cardio-vasculaire, cela va provoquer une hypotension et une bradycardie pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, au niveau broncho-pulmonaire, une bronchoconstriction pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, en fonction de la concentration d'histamine. Plus l'histamine est présente et plus la sévérité de la réaction est grande. Les récepteurs H2 ont une action plus lente que les récepteurs H1 mais plus durable. Ils vont donc entretenir la vasodilatation et provoquer les signes digestifs³⁷.

3. Facteurs de gravité

Les réactions systémiques peuvent être aggravées par les médicaments, notamment les bétabloquants, qui n'augmentent pas le risque d'allergie mais s'opposent à l'action de l'adrénaline, traitement indispensable en cas de choc anaphylactique²⁷. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) par leur mécanisme d'action contribueraient à l'augmentation de la concentration en bradykinine pouvant engendrer des réactions systémiques plus sévères⁴⁰. La mastocytose est également un facteur de gravité.

LE CHOC TOXIQUE

Le choc toxique, moins fréquent, apparaît après de multiples piqûres, au-delà de 100 piqûres pour une guêpe et de 50 pour une abeille. Les signes cliniques peuvent être importants et sont dus à la toxicité du venin. Les symptômes sont d'autant plus graves que le nombre de piqûres est important. La dose létale est en général au-delà de 200 piqûres²⁷.

En effet, la forte dose de venin injectée va provoquer, via les amines biogènes, une réaction anphylactoïde. C'est-à-dire des réactions locales importantes associées à une altération de l'état général. Cette réaction se résorbe en quelques heures et nécessite une surveillance clinique²⁶.

Les molécules neurotoxiques telles que l'apamine chez l'abeille ou l'antigène 5 peuvent engendrer un syndrome « cobraïque » qui se manifeste par un engourdissement des membres, des troubles respiratoires évoluant vers l'arrêt respiratoire⁴.

Une rhabdomyolyse et une hémolyse intravasculaire entraînant une insuffisance rénale aigue par nécrose tubulaire sont également décrites. Ces lésions pouvant aller jusqu'à des dysfonctionnements cardiaques, hépatiques ou de la coagulation que l'on appelle syndrome de défaillance multiviscérale. Les molécules hémolytiques et rhabdomyolytiques comme la mélitine chez l'abeille étant la cause de ces réactions²⁶.

Ces réactions retardées apparaissent un à plusieurs jours après la piqûre et leur mécanisme n'est pas complètement connu³⁴.

DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE

Le diagnostic comprend en général trois parties : l'anamnèse, les tests cutanés (TC) et le dosage des IgE sériques spécifiques. L'allergie peut alors être confirmée et l'insecte responsable identifié. D'autres tests ou dosages permettent d'affiner le diagnostic⁴¹. Il est important que le patient ne soit pas sous traitement médicamenteux pouvant interférer avec les tests diagnostic (les antihistaminiques ou les anti-inflammatoires)⁵. Le diagnostic doit être réalisé au moins 3 à 4 semaines après la piqûre et jusqu'à 6 mois maximum après la piqûre.

I. L'anamnèse

L'histoire et l'interrogatoire sont essentiels au diagnostic. L'identification de l'insecte mis en cause est essentielle et commence dès l'anamnèse. Cela passe par la reconnaissance à partir de représentations d'insectes (photographies par exemple). La présence d'un dard au siège de la piqûre orientera plutôt le diagnostic vers l'abeille⁴². Cela peut également permettre de savoir s'il y a eu une ou plusieurs piqûres et d'orienter éventuellement le diagnostic vers une réaction anaphylactique ou une réaction toxique dans le cas de réactions graves. La localisation de la piqûre, le temps d'apparition des symptômes ou la connaissance par le patient ou l'entourage d'une réaction antérieure similaire sont des éléments importants de l'anamnèse²⁷.

II. Les tests cutanés (TC)

Les tests cutanés ne concernent que les patients ayant fait des réactions sévères. Ils doivent être réalisés entre 4 et 6 semaines après la piqûre en milieu hospitalier afin de bénéficier d'une surveillance clinique en cas de réaction systémique⁵.

Les intradermo réactions (IDR) consistent en l'injection par voie intradermique de solutions d'allergènes à des dilutions croissantes afin de déterminer le seuil de réactivité²⁷. Les solutions sont à des doses faibles de l'ordre de 10^{-4} à 1 µg/mL. Selon que l'insecte ait été ou non reconnu, un ou plusieurs venins peuvent être testés. Le test est considéré comme positif si la concentration du seuil de réactivité est inférieure ou égale à 0,1 mg/mL et si le nodule dépasse cinq millimètres⁴³.

Les prick-tests sont également disponibles pour le diagnostic. Il s'agit d'une solution dosée à 300 µg/mL qui est déposée sur la peau suivie d'une excoriation à l'aide d'aiguilles spécifiques. La positivité est révélée par une papule d'au moins 3 mm. Cependant, la sensibilité et la reproductibilité de cette méthode semblent inférieures aux IDR, malgré un risque moins grand de réactions systémiques⁴⁴.

La positivité des TC n'est pas prédictive de la gravité des réactions aux piqûres d'hyménoptères ultérieures⁴. Les tests par voie intradermique demeurent les tests cutanés de référence⁴⁵.

III. Le dosage des IgE sériques spécifiques

Le sérum du patient mis en contact avec un ou plusieurs allergènes des différents venins permet de déterminer l'hyménoptère en cause. Ces tests possèdent une bonne sensibilité mais manquent de spécificité. En effet, comme nous l'avons vu auparavant, il existe une forte analogie de structure entre les allergènes des Apidae ou des Vespidae provoquant des réactions croisées. Cette double positivité est retrouvée chez 30 à 50 % des patients ayant fait une réaction systémique. Cela semble montrer une double sensibilisation qui est cependant très rare. Ces réactions croisées peuvent également être dues aux déterminants carbohydrates (CCD). Ces CCD sont des glycoprotéines pouvant être responsables d'une réactivité IgE-glucidique. La plupart des allergènes, comme la hyaluronidase, sont glycosylés et donc potentiellement réactifs aux IgE anti-CCD. Ces IgE n'ont pas de rôle dans la réaction allergique mais peuvent être un biais dans le diagnostic, car elles ne sont pas spécifiques d'un venin. Une autre méthode d'inhibition de ces IgE est possible mais elle n'est réalisée que par des laboratoires spécialisés⁴³. L'autre méthode utilisée depuis 2010 est le dosage des IgE dirigées contre les allergènes recombinants et bénéficiant d'une meilleure spécificité⁴².

Comme les TC, le seuil de positivité du dosage des IgE sériques spécifiques ne prédit en aucun cas la gravité des réactions aux piqûres d'hyménoptères ultérieures⁴¹.

IV. Dosage des IgE dirigées contre les allergènes recombinants

L'intérêt de ce dosage est une augmentation de la spécificité en évitant la réaction liée aux IgE anti-CCD. Pour cela, on utilise les allergènes Api m1 (phospholipase A2 chez l'abeille) et Ves v5 (Antigène 5 chez la guêpe) sous leur forme non glycosylée. Ainsi, les réactions croisées sont évitées et l'identification de l'hyménoptère est facilitée. Ce dosage vient affiner le diagnostic et confirmer la sensibilité à un venin et plus rarement une double sensibilité⁴⁶.

V. Le test d'activation des basophiles (TAB)

Ce test n'est réalisé qu'en cas de désaccord diagnostic entre l'anamnèse et les tests précédents (TC et dosage des IgE). On utilise un anticorps monoclonal (anticorps CD63), couplé à un fluorochrome, présent sur les membranes des granulations du mastocyte. Lors du contact avec l'allergène responsable, le mastocyte s'active et libère ses granulations parmi lesquels l'anticorps monoclonal. Celui-ci peut alors être dosé en cytométrie de flux⁴⁷. Cette méthode évite les réactivités croisées avec les IgE anti-CCD mais n'est réalisée que dans certains laboratoires spécialisées et est peu utilisée⁴².

VI. Cas particulier de la mastocytose

La mastocytose est la conséquence d'une mutation génétique codant pour le récepteur responsable de la croissance mastocytaire. On observe alors une augmentation du nombre et de la taille des mastocytes qui peuvent donner lieu à des réactions très sévères et atypiques en cas de piqûre d'hyménoptère, à cause de la libération importante d'histamine, de tryptase et de leucotriènes notamment⁴⁸.

A la suite d'une réaction sévère anaphylactique à une piqûre d'hyménoptère, il est recommandé de doser la tryptase, enzyme libérée par le mastocyte : sa concentration est élevée en cas de mastocytose. De plus, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques sont souvent faiblement positifs malgré la sévérité de la réaction. La recherche d'une mastocytose s'impose alors tant pour le diagnostic que pour le traitement⁴⁸.

PARTIE III :

TRAITEMENTS

TRAITEMENTS DES REACTIONS LOCALES OU LOCOREGIONALES

Le traitement des réactions locales ou locorégionales est un traitement symptomatique. L'œdème peut se résorber seul en quelques heures et ne nécessite pas forcément de traitement particulier⁵.

Lors d'une piqûre d'abeille, le dard doit être retiré le plus rapidement possible. Le sac à venin met environ une minute pour se vider intégralement, d'où la nécessité de le retirer rapidement. Toutes les méthodes peuvent être utilisées pour retirer le dard à condition d'utiliser un objet ferme et plat, type bord de carte plastifiée, afin d'éviter de presser le sac à venin et d'augmenter la quantité de venin libérée⁴⁹. Le venin est thermolabile, c'est-à-dire qu'il ne supporte pas les changements brutaux de température. Ainsi, à la suite de la piqûre, une source de chaleur (sèche-cheveux, cigarette incandescente,...) peut être approchée du siège de la piqûre pendant quelques minutes puis de la glace peut être appliquée. Cela contribue à dénaturer les molécules du venin, la glace diminuera en outre la douleur et le gonflement. Le siège de la piqûre doit ensuite être nettoyé à l'eau et au savon puis désinfecté à la chlorhexidine par exemple⁵⁰.

En cas de douleur, du paracétamol pourra être conseillé. En cas de réaction prurigineuse ou inflammatoire, une crème contenant un antihistaminique anti-H1 ou un corticoïde pourra être appliquée. Enfin si l'œdème est important, une prise orale de corticoïdes à raison de 40 mg le matin pendant deux ou trois jours peut s'avérer nécessaire⁵¹.

L'intérêt et l'efficacité d'Aspivenin® restent controversés.

Aspivenin®, apparu en 1984, est un système de double chambre provoquant une aspiration dix fois plus importante que la succion buccale. Ce système a bénéficié d'une étude montrant l'aspiration de fractions non négligeables du venin permettant de diminuer l'oedème, la douleur et la propagation du venin. Cependant, il est bien précisé que ce système doit être utilisé le plus rapidement possible après la piqûre et que son utilisation doit être suivie d'une consultation médicale en cas de réactions graves⁵².

Cependant, cette méthode n'a jamais été validée en raison de résultats trop aléatoires. Selon différentes études, l'Aspivenin® n'aspirerait que 30 % maximum du venin dans les meilleurs cas et seulement en cas d'utilisation dans les trois minutes suivant la piqûre⁵³. De plus, certains estiment que l'aspiration provoquerait une réaction inflammatoire provoquant une diffusion plus rapide du venin et gênant le diagnostic⁵⁴.

Aspivenin® peut donc être utilisé sans danger et peut apporter un soutien psychologique mais il ne doit pas se substituer à un traitement médical ou à la consultation médicale en cas de réactions graves⁵².



Figure 17 - Pompe Aspivenin®

TRAITEMENTS DES REACTIONS SYSTEMIQUES

I. L'adrénaline

1. Pharmacologie

L'adrénaline constitue le traitement du choc anaphylactique et doit être injectée le plus rapidement possible car il s'agit d'une urgence vitale⁵⁵.

L'adrénaline est un neuromédiateur endogène de la famille des catécholamines aux propriétés sympathomimétiques. Elle est sécrétée par la glande médullo-surrénale notamment en cas de stress. Ce neuromédiateur possède un effet direct sur les récepteurs alpha (α) et béta (β). A une concentration de 0,1 µg/kg/min, les effets sont majoritairement des effets β -adrénergiques et deviennent majoritairement α -adrénergiques quand la concentration augmente à 5 µg/kg/min. Cette catécholamine est rapidement métabolisée et rendue inactive par les monoamines oxydase (MAO) et les catéchol-O-méthyl transférases (COMT)⁵⁶.

Son action sur les récepteurs α 1 se traduit par une vasoconstriction et un effet inotrope positif (augmentation de la force de contraction cardiaque) et bathmotrope négatif (diminution de l'excitabilité des cellules myocardiques). L'effet sur les récepteurs α 2 entraîne une bronchoconstriction et une augmentation de la libération des médiateurs mastocytaires⁵⁶.

Son action sur les récepteurs β_1 amène des effets cardiaques de type inotrope positif, chronotrope positif (augmentation de la conductibilité de l'influx nerveux), dromotrope positif (augmentation de l'influx nerveux des cellules myocardiques) et bathmotrope positif. Les récepteurs β_2 entraînent notamment une vasodilatation⁵⁶.

Dans le traitement du choc anaphylactique, l'adrénaline est utilisée à une dose de 0,01 mg/kg chez l'enfant de moins de 15 kg, de 0,15 mg pour un enfant entre 15 et 30 kg et de 0,30 mg pour un enfant de plus de 30 kg. La dose peut être augmentée à 0,50 mg chez l'adulte. Cela permet de bénéficier de l'action de l'adrénaline prédominante sur les récepteurs β_1 et α_1 . On observe donc une vasoconstriction couplée à une augmentation de la fréquence et de la contraction cardiaque permettant de rétablir la tension artérielle chutant lors du choc anaphylactique. La vasoconstriction diminue l'œdème et donc la diffusion du venin. La bronchodilatation réduit la dyspnée⁵⁶. Cependant, en cas d'œdème laryngé, une intubation ou une trachéotomie peuvent s'avérer nécessaires⁵. Enfin, l'adrénaline augmente les résistances membranaires des mastocytes et limite la réaction allergique en évitant la dégranulation mastocytaire⁵⁶.

L'adrénaline doit être injectée par voie intramusculaire (IM). La voie sous-cutanée n'est pas assez efficace car le pic plasmatique n'est atteint qu'au bout d'une trentaine de minutes contre une dizaine de minutes pour la voie IM. La voie intraveineuse (IV) nécessite une surveillance particulière et son utilisation est réservée aux services d'urgences et de réanimation⁵⁷.

2. Médicaments disponibles

L'adrénaline est disponible sous forme de stylo pré-rempli comme Jext® ou Epipen® ou de seringue pré-remplie comme Anapen®. Toutes ces spécialités existent aux dosages de 0,15 et 0,30 mg. Le dosage à 0,5 mg n'est plus commercialisé, il est recommandé, en cas d'inefficacité de la première injection de renouveler l'injection cinq à quinze minutes après. En cas d'obésité, une deuxième injection peut également s'avérer nécessaire⁵⁷. Il est recommandé aux patients allergiques de toujours disposer de deux dispositifs dans l'hypothèse d'une nouvelle utilisation ou d'une défection. Cela permet également l'injection en cas de matériel défectueux. Il est important que le patient, mais également son entourage, sachent utiliser ces auto-injecteurs en cas de réactions sévères⁵⁸. En cas de choc, il faut en outre allonger le patient et surélever ses jambes⁴³.

Les stylos pré-remplis, Epipen® et Jext®, disposent du même mode d'administration (Figure 18⁵⁹ et Figure 19⁶⁰). Un bouchon sur le dessus du stylo empêche l'activation de l'injection. En cas d'utilisation, la personne doit maintenir le stylo aiguille vers le bas et retirer le capuchon. Le patient doit presser fortement le stylo contre la face latérale de sa cuisse, si nécessaire au travers des vêtements, en veillant à garder un angle de 90 degrés avec sa cuisse. L'injection se déclenche au « clic » et le patient doit compter lentement jusqu'à dix. Au retrait du stylo, l'aiguille est recouverte par une protection. Le patient peut masser la zone d'injection pendant une dizaine de secondes. Le reste du stylo ne doit pas être utilisé et doit être ramené en pharmacie pour sa destruction^{59,60}.

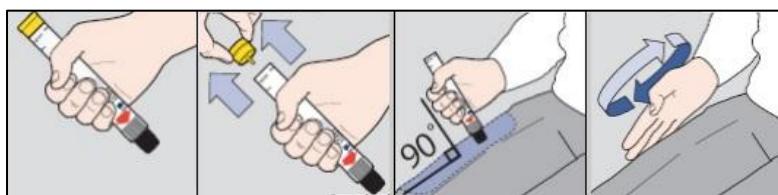


Figure 18 - Utilisation de Jext®



Figure 19 - Utilisation d'Epipen®

Anapen® dispose d'un mode d'injection différent (Figure 20⁶¹). Le bouchon protecteur de l'aiguille doit être retiré puis le bouchon recouvrant le bouton rouge responsable du déclenchement de l'injection. Il faut maintenir fermement le dispositif sur la face latérale de la cuisse, si nécessaire au travers des vêtements en restant à 90 degrés. Appuyer sur le bouton rouge déclencheur et maintenir pendant dix secondes. Enfin, il est possible de masser le site d'injection⁶¹.



Figure 20 - Utilisation d'Anapen®

A noter qu'une injection accidentelle dans la main, le pied ou le doigt peut diminuer l'irrigation du segment de membre en aval et entraîner des effets délétères. Il est important de se rendre au service d'urgence le plus proche pour consulter en cas d'injection dans ces zones⁵⁸.

En 1997, en Europe, Médihaler Epi® était un spray buccal contenant de l'adrénaline et a été retiré du marché. Primatène® est également un spray buccal contenant 0.22 mg d'adrénaline par bouffée. Ce médicament n'est maintenant disponible qu'aux Etats-Unis et devrait bientôt être également retiré du marché car il contient du chlorofluorocarbone.

Actuellement, seuls les services d'urgences utilisent l'adrénaline par voie inhalée. Il s'agit d'une nébulisation de trois ampoules d'un milligramme dans cinq millilitres de chlorure de sodium.

3. Interactions médicamenteuses et effets secondaires

Tous ces dispositifs peuvent être utilisés à travers des vêtements légers si nécessaire. Il n'existe pas de contre-indication à l'adrénaline, seule l'évaluation des risques et bénéfices est nécessaire. Toutefois, certains traitements peuvent diminuer les effets de l'adrénaline comme les α ou β -bloquants⁵⁹. En cas de résistance à l'adrénaline chez les patients traités par β -bloquants, l'administration de glucagon par voie IV pourra s'avérer bénéfique⁶². D'autres médicaments peuvent potentialiser les effets de l'adrénaline en diminuant son élimination tels que les inhibiteurs de la MAO (antidépresseurs, antiparkinsoniens) ou les inhibiteurs de la COMT (traitement de la maladie de Parkinson). Chez les patients diabétiques, une adaptation posologique pourra être nécessaire suite à une injection d'adrénaline⁶¹.

Il existe également des effets secondaires possibles comme une sensation de vertige, des tremblements, des céphalées, des nausées et/ou des vomissements, de l'anxiété, une hyperglycémie voire une syncope plus rarement. Une nécrose est possible au point d'injection en cas d'administrations locales répétées ou malencontreuse. Les sulfites contenus dans ces dispositifs peuvent amener à des réactions allergiques notamment au niveau respiratoire chez les patients ayant des antécédents d'asthme. Une allergie aux sulfites doit donc systématiquement être recherchée avant toute prescription d'adrénaline et conduire le médecin à prescrire une adrénaline sans sulfite comme l'adrénaline Aguettant 1 mg/mL sans sulfite⁵⁹.

II. Traitements de second recours des réactions systémiques

Après l'adrénaline, qui doit être injectée le plus rapidement possible, d'autres traitements symptomatiques peuvent s'avérer nécessaires en complément de l'adrénaline⁵¹.

Les corticoïdes et les antihistaminiques par voie IV peuvent être administrés afin de limiter l'inflammation et l'œdème, mais ne constituent pas un traitement d'urgence contrairement à l'adrénaline⁵⁷.

En cas de gène respiratoire ou de bronchospasme, un β2-mimétique comme la Ventoline® devra être utilisé, de préférence en position assise⁶².

En cas de détresse cardio-circulatoire et/ou respiratoire, les services d'urgence procèderont à un remplissage vasculaire à l'aide de sérum physiologique, en y associant si nécessaire de l'adrénaline en intraveineux. Ils délivreront ensuite de l'oxygène au besoin après intubation trachéale et sous surveillance des paramètres vitaux (Annexe 2).

LA DESENSIBILISATION OU IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE

I. Définition

La désensibilisation (DS) ou immunothérapie spécifique (ITS) consiste en l'administration répétée de faibles doses de venins qui vont permettre de « normaliser » la réactivité des cellules effectrices comme les mastocytes ou les basophiles. Les cellules régulatrices lymphocytaires, par la production d'interleukine 10 (IL-10) vont favoriser la formation d'IgG bloquants et la diminution de la réactivité des mastocytes. Cela entraîne, par voie indirecte, une baisse de la production d'IL-4 et d'IL-13, responsables de la formation des IgE spécifiques et des molécules d'adhérence nécessaires au recrutement des cellules effectrices au niveau tissulaire. De plus, on observe une réduction d'IL-5, molécule permettant l'activation et le recrutement des éosinophiles. Enfin, l'IL-3 activant la différenciation des basophiles et des mastocytes est également diminuée⁶³.

Ainsi, cela se traduit par une diminution de la production des IgE spécifiques et une diminution du nombre de cellules effectrices limitant la réaction immunologique lors d'une nouvelle piqûre⁶³.

La désensibilisation vise à réduire le risque de récidive grave de réactions anaphylactique lors d'une prochaine piqûre. L'efficacité, c'est-à-dire l'absence de réaction générale lors d'une nouvelle piqûre, est estimée à 80 % pour l'abeille et 95 % pour la guêpe⁴³.

II. Indications de la désensibilisation

Elle est proposée aux cas les plus graves, c'est-à-dire aux patients (enfants ou adultes) rapportant des réactions de stade III ou IV de la classification de Müller. Plusieurs conditions doivent être réunies, il faut que l'allergie IgE-médiée soit prouvée et que les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques soient positifs⁶⁴. La désensibilisation est également proposée aux patients rapportant des réactions modérées (stade II) mais dont le risque de nouvelle piqûre ou de piqûres simultanées est important comme chez les apiculteurs par exemple²⁷.

L'identification de l'insecte piqueur est importante pour la suite. Si l'anamnèse et les tests diagnostic concordent, alors le patient sera désensibilisé uniquement avec le venin de cet insecte. Si les résultats sont discordants, alors le dosage des IgE spécifiques contre les allergènes recombinants peut affiner l'identification de l'insecte piqueur. Si l'identification reste incertaine et que l'on constate des tests positifs pour l'abeille et la guêpe, une double désensibilisation est alors possible⁴.

Les allergies aux bourdons ou aux frelons sont des cas particuliers car il n'existe pas d'extraits de venins de bourdon ou de frelon. Cependant, si le dosage des IgE spécifiques se révèle positifs respectivement à l'abeille ou à la guêpe, alors ces extraits pourront être utilisés pour la désensibilisation⁴².

III. Protocoles de désensibilisation

Les différents protocoles se décomposent en deux phases. Une première phase qui consiste à atteindre la dose cumulée de 100 microgrammes d'allergène injecté et une seconde phase qui est la phase d'entretien. La désensibilisation dure au moins cinq ans mais peut être poursuivie à vie chez les personnes à risque de repiqûre élevé (apiculteurs, gardes forestiers, agriculteurs), chez les patients présentant des facteurs de risque comme des pathologies cardiovasculaires associées, une mauvaise tolérance à la désensibilisation ou une réaction générale survenant après une nouvelle piqûre pendant la désensibilisation⁴.

1. Méthode « classique »

Ce protocole de désensibilisation est de moins en moins utilisé au profit des méthodes accélérées. Il consiste en l'injection sous-cutanée, une fois par semaine de doses augmentant jusqu'à 100 microgrammes, voire 150 ou 200 microgrammes pour les personnes à risques élevés de repiqûre. Ensuite les doses d'entretien (100, 150 ou 200 microgrammes) sont injectées tous les mois puis toutes les six semaines au bout d'un an si la dose est bien tolérée²⁷.

2. Méthode accélérée

Le protocole accéléré nécessite une hospitalisation et l'augmentation des doses se fait sur 4 jours sous surveillance médicale. Les effets secondaires sont plus fréquents que dans la méthode classique mais l'effet escompté est atteint plus rapidement. La dose d'entretien est ensuite injectée tous les mois puis toutes les six semaines après un an²⁷.

3. Méthode ultra-accélérée

La méthode ultrarapide est également réalisée sous surveillance médicale et constitue actuellement le protocole de référence. Le premier jour, le patient reçoit une injection toutes les trente minutes, soit six injections (0,1 ; 1 ; 10 ; 20 ; 30 et 40 microgrammes). Quinze jours plus tard, deux doses de 50 microgrammes sont injectées à trente minutes d'intervalle. Des doses de 100 microgrammes sont injectées tous les mois puis toutes les six semaines au bout d'un an⁴.

IV. Effets secondaires

Les effets secondaires sont plus fréquents avec les méthodes accélérées. On observe très fréquemment des réactions cutanées comme de l'urticaire et moins fréquemment des réactions plus sévères. Leur fréquence se situe entre 5 et 40 % des cas. Le venin d'abeille provoque plus d'effets secondaires que celui de guêpe. Cela s'explique peut être par le fait que 100 microgrammes sont équivalent à environ deux piqûres d'abeille contre une dizaine de piqûres de guêpe²⁷. Les antihistaminiques, administrés 48 heures avant la désensibilisation et pendant trois ou quatre jours, permettraient de réduire les risques d'effets secondaires cutanéo-muqueux et d'augmenter l'efficacité de la désensibilisation⁴.

La désensibilisation est contre-indiquée en cas de maladies auto-immunes comme le lupus, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, aucune étude ne prouve que l'immunothérapie spécifique puisse induire ou aggraver une maladie auto-immune ni qu'une maladie auto-immune rende la désensibilisation inefficace ou moins bien tolérée. Ainsi, la désensibilisation pourra être proposée après évaluation de la balance bénéfices/risques, notamment chez les patients dont la maladie auto-immune est équilibrée⁶⁵.

V. Cas particuliers de la désensibilisation

1. La grossesse

Débuter une désensibilisation durant la grossesse est formellement contre-indiqué. Si la dose d'entretien était déjà atteinte et bien tolérée, la désensibilisation peut être poursuivie durant la grossesse⁴.

2. Mastocytose

La mastocytose aggravant les réactions aux piqûres d'hyménoptères, la dose d'entretien recherchée sera de 200 microgrammes. L'intolérance de la désensibilisation est plus forte chez les patients atteints de mastocytose, ce qui peut nécessiter son arrêt. La désensibilisation est en général proposée à vie chez ces patients considérés comme à risque de récidive élevé⁴.

3. Traitement médicamenteux

Les β-bloquants doivent être remplacés avant le début de la désensibilisation après avis du cardiologue. Si l'arrêt est compromettant, la désensibilisation est possible sous β-bloquants. Les IEC doivent également être évités, en raison de l'augmentation des bradykinines pouvant provoquer une mauvaise tolérance de la désensibilisation⁴³.

PARTIE IV :

ROLE DU PHARMACIEN

D'OFFICINE

RECONNAISSANCE DES HYMENOPTERES

Afin d'apporter les meilleurs conseils ou les premiers soins en cas de piqûres par un insecte, il est important que le pharmacien d'officine sache identifier l'hyménoptère et son genre.

En effet, l'identification de l'hyménoptère en cause par le pharmacien peut apporter des éléments à l'anamnèse lors du diagnostic.

En cas de découverte d'un nid, il faut conseiller au patient de recourir à un professionnel (apiculteur, spécialistes) ou de se mettre en relation avec la mairie locale ou le FDGDON pour le neutraliser. Le risque de piqûres multiples étant trop important, le patient ne doit pas essayer seul de se débarrasser du nid.

Le pharmacien doit également savoir faire la différence entre le frelon européen et le frelon asiatique afin de pouvoir orienter le patient en cas de découverte d'un nid. Il est obligatoire de déclarer un nid de frelon asiatique auprès de la mairie ou d'associations.

Une fiche permettant la différenciation des différentes espèces d'hyménoptères pourrait être distribuée aux patients et affichée en officine, notamment pendant la période estivale (Annexe 3).

MESURES PROPHYLACTIQUES

A côté de son rôle de premier recours, le pharmacien d'officine doit rappeler les règles de prudence afin d'éviter l'exposition du public au risque de piqûres d'hyménoptères, à fortiori si les patients sont allergiques⁵¹.

Les pique-niques et autres activités extérieures doivent être préparés. Il convient de s'assurer de l'absence de zones d'apicultures ou de vergers aux alentours. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'insectes dans la nourriture ou dans les bouteilles ouvertes de boissons avant de manger ou de boire. En effet, les guêpes sont attirées par les mets sucrés comme les pâtisseries, les jus de fruits ou la bière⁵⁰.

Il faut éviter de se promener pieds nus ou en sandales dans l'herbe ou à proximité d'un point d'eau et privilégier des chaussures fermées. Concernant les vêtements, il semble préférable de porter du blanc et d'éviter les couleurs trop vives ou trop sombres³⁹. Cependant, certains conseillent quand même d'être prudents lorsque l'on est habillé en blanc ou de couleur claire²⁷. Si la couleur ne fait pas l'unanimité, les vêtements doivent être couvrants et à manches longues, ce qui n'exclut pas une piqûre possible à travers ces vêtements⁵. Les activités extérieures, comme par exemple le jardinage ou le motocyclisme, doivent être réalisées avec une tenue adéquate²⁷.

Les eaux de toilettes, les parfums et les huiles ou crèmes solaires attirent également les hyménoptères, il faut en tenir compte⁴.

Il est important de rappeler que les hyménoptères ne piquent que pour se défendre. En cas de présence de guêpe ou d'abeille, les mouvements brusques sont à proscrire. La meilleure attitude est de rentrer à l'abri calmement et de se protéger la tête avec les mains³⁹.

TRAITEMENT

Dans tous les cas de piqûre, il est préférable d'appeler les secours afin de pouvoir être conseillé et éventuellement réorienté.

I. Premiers soins

En cas de piqûre, il faudra d'abord évaluer la gravité de la réaction et sa localisation. Pour toute intervention, le pharmacien devra respecter les précautions « standard », c'est-à-dire se laver les mains au savon puis appliquer une solution hydro-alcoolique et porter des gants.

Le dard, en cas de piqûre d'abeille, doit être retiré le plus rapidement possible en veillant à ne pas presser la glande à venin.

Si la piqûre est sans gravité, il convient de nettoyer le siège de la piqûre à l'eau et au savon puis de désinfecter avec une solution antiseptique. Les bijoux aux doigts et aux poignets doivent être retirés en cas de piqûre à la main afin d'éviter la compression en cas d'œdème³⁹.

Le statut vaccinal antitétanique du patient devra être vérifié pour pouvoir en tenir compte dans la suite de la prise en charge.

II. Conseils

Si la piqûre est sans gravité, le pharmacien pourra, après les premiers soins, proposer une crème à base de corticoïdes (Cortisedermyl® par exemple) ou d'antihistaminique (Apaisyl® ou Onctose®) en cas de démangeaisons. Un antihistaminique par voie orale peut être conseillé en cas de démangeaisons importantes pendant deux à trois jours (Cétirizine® ou Loratadine®). Contre la douleur, le paracétamol sera privilégié⁶⁶.

Des alternatives thérapeutiques pour les piqûres sans gravité sont possibles. En homéopathie, le pharmacien conseillera *Apis mellifica* 15CH à raison d'une dose puis 5 granules toutes les heures à espacer selon l'amélioration, associé à *Echinacea angustifolia* 5CH à raison de 5 granules deux fois par jour. *Apis mellifica* agira sur la réaction inflammatoire et *Echinacea angustifolia* préviendra la surinfection⁶⁶.

En phytothérapie, les huiles essentielles de lavande aspic et de géranium, à raison de 2 à 3 gouttes diluées dans de l'huile d'amande douce puis appliquées sur la piqûre toutes les dix minutes, permettent d'apaiser la réaction inflammatoire⁶⁷. Des sticks ou roller prêts à l'emploi se révèlent plus pratiques (Dapis stick® ou Puressentiel anti-pique®).

Chez le patient allergique, le pharmacien devra s'assurer que le patient dispose d'une trousse d'urgence constamment en sa possession et qu'il sait comment l'utiliser en cas de piqûre. Son contenu sera vérifié et doit comporter de l'adrénaline auto-injectable, un antihistaminique, un corticoïde et un antalgique. Le patient devra connaître les posologies de ces différents médicaments en cas de piqûre ainsi que la façon d'utiliser le dispositif auto-injectable d'adrénaline. Une fiche conseil en lien avec la trousse d'urgence devra être réalisée afin de faciliter son emploi (Annexe 4).

Le pharmacien devra également rappeler au patient allergique d'informer son entourage et de lui apprendre la conduite à tenir en cas de piqûre. Les dates de péremption des différents médicaments devront également être régulièrement vérifiées afin de pouvoir remplacer les produits périmés.

III. Appel des services d'urgence³⁹

Dans tous les cas, la réorientation vers le médecin traitant ou les services d'urgence, à fortiori l'intervention des services d'urgence (SMUR) se fera toujours après avis du centre 15 (SAMU) en particulier dans les cas de réactions allergiques et de potentiellement graves. La gravité est évaluée en fonction du retentissement sur la circulation ou la respiration, du nombre de piqûres, de la localisation de la piqûre (bouche, cou), de l'âge du patient, des antécédents (affections allergiques connues, mastocytose) et du traitement (β -bloquants, IEC).

CONCLUSION

« La douceur du miel ne console pas de la piqûre de l'abeille. » Ce proverbe français ne croit pas si bien dire, une piqûre d'hyménoptère n'est pas indolore, mais au-delà de la réaction inflammatoire quasi systématique, elle peut causer un choc anaphylactique mortel.

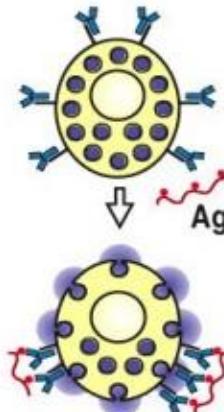
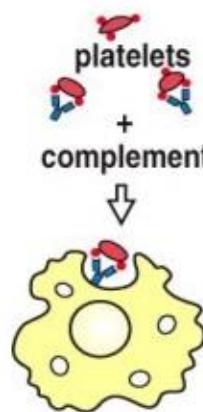
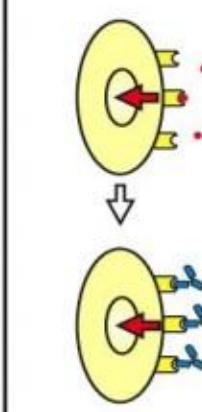
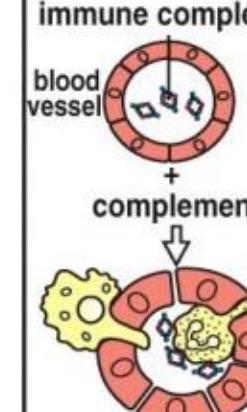
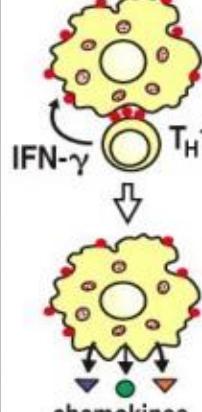
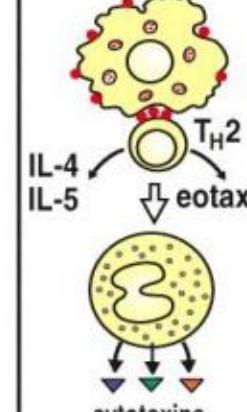
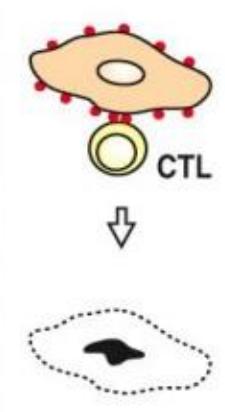
Comme ce travail l'a démontré, le traitement d'une réaction inflammatoire ou d'un choc anaphylactique n'est pas spécifique à l'hyménoptère. Cependant, son identification fait partie intégrante du diagnostic d'allergie aux venins d'hyménoptères, et en est le préalable aux différents tests cutanés et dosages sanguins. Une prise en charge rapide et une bonne orientation sont incontournables en particulier en cas de réaction grave. L'adrénaline est sans conteste le traitement d'urgence de référence. A cette prise en charge initiale s'ajoute le développement de la désensibilisation depuis une trentaine d'années, qui est devenue le traitement de première intention chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères. De par son efficacité, de l'ordre de 80 % à 95 %, elle a amélioré la qualité de vie de nombreux patients allergiques aux venins d'hyménoptères.

Dans cette prise en charge, le pharmacien peut être amené à jouer un rôle important lors de l'accident et surtout dans le suivi des patients allergiques aux piqûres d'hyménoptères. A ce double titre, il doit être informé pour pouvoir conseiller au mieux ses patients, en particulier de la manipulation des médicaments du choc anaphylactique.

Il reste de nombreuses découvertes à faire, tant sur la composition des venins que sur le diagnostic ou le traitement. Plusieurs équipes de recherche, notamment en Suisse, continuent d'étudier les venins d'hyménoptères afin de découvrir de nouvelles molécules pouvant servir pour le diagnostic ou le traitement. Le venin de frelon asiatique est étudié de près afin de découvrir de nouveaux allergènes ou de mettre en évidence des réactions

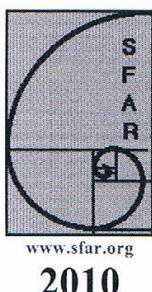
croisées avec le frelon européen ou la guêpe. Cela permettrait une prise en charge spécifique, difficile aujourd’hui. De plus, la lutte contre cet insecte nuisible s’organise afin d’en limiter la prolifération et ses conséquences, notamment pour les apiculteurs.

ANNEXES

Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculiné) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

Annexe 1 : Classification de Gell et Combs

Annexe 2 : Prise en charge du choc anaphylactique



Prise en charge d'un choc anaphylactique

SIGNES CLINIQUES

- | | |
|-----------|--|
| GRADE I | Signes cutanéomuqueux généralisés. |
| GRADE II | Atteinte multiviscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes) |
| GRADE III | Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique. |
| GRADE IV | Arrêt circulatoire et/ou respiratoire |

Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

TRAITEMENT

- Appel aide urgente, et arrêt de l'injection du produit suspecté si possible
- Concertation médico-chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- Oxygène pur et contrôle rapide des voies aériennes
- Voie veineuse efficace

REMPISSAGE VASCULAIRE : cristalloïdes isotoniques ($30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) puis amidons ($30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)

ADRENALINE IV par titration, toutes les 1 à 2 min, selon le grade de sévérité de la réaction

La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline

- Grade I : pas d'adrénaline
- Grade II : bolus de 10 à 20 μg
- Grade III : bolus de 100 à 200 μg
- Grade IV : traitement d'un arrêt circulatoire
 - MCE : massage cardiaque externe
 - BOLUS de 1 mg d'ADRENALINE toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^{me} injection,

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées, puis relayées par une perfusion continue de $0,05$ à $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

CAS PARTICULIERS

BRONCHOSPASME

salbutamol spray (Ventoline[®]) ou si forme d'emblée sévère salbutamol IV (Salbutamol[®])

- bolus 100 et 200 μg en perfusion continue (5 à $25 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)
- adrénaline en perfusion continue dans les formes les plus graves
- les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention

FEMME ENCEINTE

Décubitus latéral gauche

Remplissage vasculaire : cristalloïdes puis amidons (comme chez une femme non enceinte)

ADRENALINE

- 1^{er} bolus de 100 à 200 μg IVD,
- renouvelé toutes les 1 à 2 minutes selon l'effet obtenu

ENFANT

Remplissage vasculaire : cristalloïdes ($20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) puis colloïdes ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$).

ADRENALINE :

- 1^{er} bolus de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, jusqu'à 5 à 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
- En cas d'arrêt circulatoire (grade IV), bolus de $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$.
- Les bolus itératifs d'adrénaline peuvent être relayés par une perfusion continue débutée à $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

PATIENT TRAITE PAR β -BLOQUANTS

Augmenter la posologie d'adrénaline

En cas d'inefficacité de l'adrénaline : glucagon (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes

COLLAPSUS CARDIOVASCULAIRE REFRACTAIRE A L'ADRENALINE ($>10 \text{ mg injectés}$)

Noradrénaline : $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

INVESTIGATIONS ALLERGOLOGIQUES

Prélèvements immédiats

Dosages	Tube	Prélèvement < 30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	+	(+)	
Tryptase	EDTA/sec	+	+	+
IgE anti-AQ	Sec	+	(+)	(+)

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction

Tests cutanés à distance

Quand ? 4 à 6 semaines après la réaction
Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie
Joindre les résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

Déclaration au centre régional de pharmacovigilance, en utilisant le formulaire disponible sur le site

ABEILLE



1,5 à 2 CM DE LONG

Rayures jaunes et
brun/noires

Poilus et trapus

Vol bruyant et lent

Butinant la plupart du
temps

BOURDON



1,5 à 3 CM DE LONG

LES HYMÉNOPTÈRES

1,5 CM DE LONG



GUEPE

2,5 à 3,5 CM DE LONG



FRELON

Corps noir taché ou rayé de
jaune

Allongés avec une taille fine

Vol rapide

FRELON ASIATIQUE



PATTES JAUNES

THORAX BRUN

Que faire en cas de piqûre d'hyménoptère

En cas de piqûre:

- Prenez un comprimé de Cétirizine®
- Prenez un comprimé de paracétamol 1g si douleur

En cas de réaction importante:

- Prenez un second comprimé de Cétirizine® et prenez 3 comprimé de Prednisone ®
- Contactez les urgences



Dès les premiers signes de choc:

- Contactez les urgences
- Allongez-vous et surélevez vos jambes
- Faites une injection d'adrénaline dans la face externe de la cuisse



TABLE DES MATIÈRES

<u>REMERCIEMENTS</u>	8
<u>SOMMAIRE</u>	10
<u>GLOSSAIRE</u>	13
<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>PARTIE I :</u>	17
<u>LES HYMENOPTERES</u>	17
PRESENTATION DES HYMENOPTERES	18
I. PRESENTATION GENERALE	18
II. MODE DE VIE	20
1. Les Apidae et Vespidae	20
2. Le frelon asiatique	22
3. Les Formicidae	24
MORPHOLOGIE DES HYMENOPTERES	25
I. FAMILLE DES APIDAE	25
1. L'abeille	26
2. Le bourdon	26
II. FAMILLE DES VESPIDAE	27
1. La guêpe	27
2. La poliste	27
3. Le frelon	28
4. Le frelon asiatique	28

COMPOSITION DES VENINS	29
I. VENINS DES APIDAE	29
1. L'abeille	29
2. Le bourdon	30
II. VENINS DES VESPIDAE	31
1. La guêpe	31
2. Le frelon	32
3. La poliste	32
4. Le frelon asiatique	33
PARTIE II :	35
LES PIQUURES D'HYMENOPTERES	35
EPIDEMIOLOGIE	36
LA PIQUE ET SES EFFETS	38
I. REACTION NON SPECIFIQUE	38
II. REACTION SPECIFIQUE DU VENIN D'APIDAE	39
III. REACTION SPECIFIQUE DU VENIN DE VESPIDAE	40
IV. EVOLUTION DES SYMPTOMES	40
LE CHOC ANAPHYLACTIQUE	41
I. RAPPELS IMMUNOLOGIQUES SUR L'HYPERSENSIBILITE, L'ALLERGIE ET L'ANAPHYLAXIE	41
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES	44
1. Réactions locales	44
2. Réactions immédiates	44
3. Facteurs de gravité	46
LE CHOC TOXIQUE	47
DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE	48

I.	L'ANAMNESE	48
II.	LES TESTS CUTANES (TC)	49
III.	LE DOSAGE DES IgE SERIQUES SPECIFIQUES	50
IV.	DOSAGE DES IgE DIRIGÉES CONTRE LES ALLERGENES RECOMBINANTS	51
V.	LE TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES (TAB)	51
VI.	CAS PARTICULIER DE LA MASTOCYTOSE	52
PARTIE III :		53
TRAITEMENTS		53
TRAITEMENTS DES REACTIONS LOCALES OU LOCOREGIONALES		54
TRAITEMENTS DES REACTIONS SYSTEMIQUES		56
I.	L'ADRENALINE	56
1.	Pharmacologie	56
2.	Médicaments disponibles	58
3.	Interactions médicamenteuses et effets secondaires	60
II.	TRAITEMENTS DE SECOND RECOURS DES REACTIONS SYSTEMIQUES	61
LA DESENSIBILISATION OU IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE		62
I.	DEFINITION	62
II.	INDICATIONS DE LA DESENSIBILISATION	63
III.	PROTOCOLES DE DESENSIBILISATION	64
1.	Méthode « classique »	64
2.	Méthode accélérée	64
3.	Méthode ultra-accélérée	65
IV.	EFFETS SECONDAIRES	65
V.	CAS PARTICULIERS DE LA DESENSIBILISATION	66
1.	La grossesse	66

2. Mastocytose	66
3. Traitement médicamenteux	66
PARTIE IV :	67
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	67
RECONNAISSANCE DES HYMENOPTERES	68
MESURES PROPHYLACTIQUES	69
TRAITEMENT	71
I. PREMIERS SOINS	71
II. CONSEILS	72
III. APPEL DES SERVICES D'URGENCE	73
CONCLUSION	74
ANNEXES	77
TABLE DES MATIÈRES	82
INDEX DES TABLEAUX	86
INDEX DES FIGURES	87
BIBLIOGRAPHIE	89

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 - Comparaison de la composition des venins	33
Tableau 2 - Classification de Gell et Combs	42
Tableau 3 - Classification de Müller	45
Tableau 4 - Classification de Ring et Messmer.....	45

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Classification des hyménoptères.....	18
Figure 2 - Ordre des hyménoptères	19
Figure 3 - Nid d'abeille	21
Figure 4 - Nid de bourdon	21
Figure 5 - Nid de frelon	21
Figure 6 - Nid de guêpe	21
Figure 7 - Répartition du frelon asiatique entre 2004 et 2012	22
Figure 8 - Nid de frelon asiatique	23
Figure 9 - <i>Apis mellifera</i>	26
Figure 10 - <i>Bombus sp</i>	26
Figure 11 - <i>Vespula vulgaris</i>	27
Figure 12 - <i>Polistes sp</i>	27
Figure 13 - <i>Vespa crabro</i>	28
Figure 14 - <i>Vespa velutina</i>	28
Figure 15 - Phase de sensibilisation	43
Figure 16 - Phase d'activation	43
Figure 17 - Pompe Aspivenin®	55

Figure 18 - Utilisation de Jext®	58
Figure 19 - Utilisation d'Epipen®	58
Figure 20 - Utilisation d'Anapen®	59

BIBLIOGRAPHIE

¹ La Recherche - 03/11/2014 - Adresse URL : <http://www.larecherche.fr/idees/back-to-basic/allergies-01-09-2003-77076>

² Futura sciences - 15/09/2014 - Adresse URL : <http://www.futura-sciences.com/magazines/nature/infos/dico/d/zoologie-frelon-4798/>

³ G. DUTAU - *Allergie hyménoptères : Introduction entomologique et épidémiologique* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2007 - n° 47 - supplément p. 15-18

⁴ J. BIRNBAUM - *Allergie aux venins d'hyménoptères* - Médecine thérapeutique/Pédiatrie - 2007 - volume 10 - n°1 - p. 44-53

⁵ J. MEAUME - *Envenimation par les hyménoptères* - Revue Française des laboratoires - Avril 2002 - n° 342 - p. 27-33

⁶ Office pour les insectes et leur environnement (OPIE) - *Les hyménoptères* - 05/04/2014 - Adresse URL : <http://www7.inra.fr/opie-insectes/hymenos.htm>

⁷ Moineau de Paris - 25/10/2014 - Adresse URL : <http://moineaudeparis.com/insectes/hymenopteres/apis-mellifera/>

⁸ Galerie photo - 25/10/2014 - Adresse URL : <http://www.bregeon.net/~sebetclo//igalerie/?img=2134&images=1>

⁹ Nature photo - 25/10/2014 - Adresse URL : http://www.naturephoto-cz.com/frelon-europeen-picture_fr-14153.html

¹⁰ Desinfestation.ch - 25/10/2014 - Adresse URL :
http://www.desinfestation.ch/index.php?deratisation-cafards-guepes=_pZ&cat=Guepes&dsplImage=_a/jjf/_pageDir/Nids-de-Guepes/nid-de-guepes-g.jpg&specTitle=Nid%20de%20gu%EApes&frctMen=principal&mostLik=Nids-de-Guepes

¹¹ D. COMTE, S. PETITPIERRE, P-A. BART, A. LEIMGRUBER, F. SPERTINI - *Allergies aux venins d'hyménoptères : Nouveautés diagnostiques et prise en charge* - Revue médicale Suisse - 2011 - n°291 - p. 844-849

¹² Ministère de l'environnement, du développement durable et de l'énergie - *Espèces introduites et envahissantes en France métropolitaine* - 16/11/2014 - Adresse URL :
<http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/indicateurs-indices/f/1965/1115/especes-introduites-envahissantes-france-metropolitaine.html>

¹³ C. SCHWARTZ, C. VILLEMAN, Q. ROME, F. MULLER - *Vespa velutina (frelon asiatique) : un nouvel hyménoptère en France* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2012 - n°52 - p. 397-401

¹⁴ Association Action Anti Frelon Asiatique (AAAFA) - 25/10/2014 - Adresse URL :
http://anti-frelon-asiatique.com/?attachment_id=174

¹⁵ FDGDON 49 - 25/10/2014 - Adresse URL: http://www.fdgdon49.fr/frelon_asiatique.php

¹⁶ J. MILTGEN, C. MAROTEL, A. CUGUILLIERE, G. NGUYEN HUY THUY, D. VERROT, D. BONNET - *Allergie et voyage* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2001 - n°41 - p. 493-503

¹⁷ E-vidal - Hyménoptères : Présentation - 06/04/2014 - Adresse URL :
<http://www.vidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/ANIMAUX/TERRESTR/MONOTERR/HYMENOP1.HTM>

¹⁸ Moineau de Paris - 25/10/2014 - Adresse URL :

<http://moineaudeparis.com/insectes/hymenopteres/apis-mellifera/>

¹⁹ Insectes de mon jardin - 23/09/2014 - Adresse URL :

<http://insectesjardin56.eklablog.com/bourgonds-a46404259>

²⁰ Entomart - 23/09/2014 - Adresse URL : <http://www.entomart.be/INS-0779.html>

²¹ Entomart - 23/09/2014 - Adresse URL : <http://www.entomart.be/nouveaux/NEO-0422-Polistes.jpg>

²² Entomart - 23/09/2014 - Adresse URL : <http://entomart.be/INS-2394.html>

²³ Observatoire Naturaliste des Ecosystèmes Méditerranéens (ONEM) - 23/09/2014 -
Adresse URL : <http://www.onem-france.org/vespavelutina/wakka.php?wiki=GaleriePhoto&time=2009-12-04%2007%3A41%3A55>

²⁴ Composition des venins d'hyménoptères, allergènes et réactions croisées - 05/04/2014 -
Adresse URL :

http://allergo.resip.fr/allergo_generale/allergie_venins_hymenop/compo_Vhym_aller_Rc_roids.htm

²⁵ B. DAVID, C. GREGOIRE, J.P. DANDEU - *Venins d'hyménoptères : Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 1997 - n°37 - p. 1058-1062

²⁶ I. SULLEROT, J. BIRNBAUM, E. GIRODET - *Le syndrome d'envenimation massive à propos d'un cas clinique de piqûres multiples discuté par le groupe « insectes » de la SFA* - Revue française d'allergologie - 2013 - n°53 - p.48-50

²⁷ O. HAUSMANN, P. JANDUS, G. HAEBERLI, U. MULLER, A. HELBLING - *Allergies aux venins d'insectes : Les piqûres de guêpes et d'abeille en sont les principaux déclencheurs* - Forum med suisse - 2010 - n°10 - p. 698-704

²⁸ D. BOKANOVIC, W. ABERER, A. GRIESBACHER, GK. STURM - *Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria*. Allergy - 2011 - n°66 - p. 1395

²⁹ G. DUTAU - *Preuves dans l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères*, Résumé de l'intervention de Mme GUINNEPAIN sur « Les 100 ans de l'immunothérapie », Journée Française d'allergologie - 16 Mai 2011 - Adresse URL : http://allergo.resip.fr/pharma/immunotherapie_allergologie/preuves-anaphylaxie.htm

³⁰ ACCES - 26/10/2014 - Adresse URL : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination/immunité-innée-barrières-naturelles-et-reaction-inflammatoire>

³¹ A. JAMET, K. BOTTURI, B. DIQUET, M. MOLLIMARD - *Histamine, le rôle du médiateur* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2006 - n°46 - p. 474-479

³² ULRICH *et al.* - Nature reviews cancer - Février 2006 - n°6 - p. 130-140

³³ UNF3S, université de Nantes - La réaction inflammatoire - 01/10/2014 - Adresse URL : http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/chap3_ensavoirplus.pdf

³⁴ Manifestations cliniques aux venins d'hyménoptères - 06/04/2014 - Adresse URL : http://allergo.resip.fr/allergo_generale/allergie_venins_hymenop/manif_cliniq_ven_hym_e.htm

³⁵ P. MEYER, H.B. CO MINH, P. DEMOLY - *Nomenclature révisée des termes d'allergologie* - Archives de pédiatrie - 2004 - p. 1131-1134

³⁶ Centre d'information et de recherche sur les intolérances et l'hygiène alimentaire - Classification de Gell et Combs - 04/10/2014 - Adresse URL : <http://www.ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs>

³⁷ Y. BENOIT - L'anaphylaxie - 23/09/2014 - Adresse URL : <http://allergo.lyon.inserm.fr/affiches/ANAPHYLAXIE.pdf>

³⁸ C. PONVERT, J-P. JACQUIER - *Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2003 - n°43 - p. 327-329

³⁹ Ameli.fr - Comment reconnaître rapidement la gravité d'une piqûre d'abeille, de guêpe, de frelon ? - 05/04/2014 - Adresse URL : <http://www.ameli-sante.fr/piques-dinsectes/localisation-pique.html>

⁴⁰ A. HELBLING et al - *Traitemennt d'urgence du choc anaphylactique* - Forum médical suisse - 2011 - n°11 - p. 206-212

⁴¹ C. PONVERT - *Analyse d'articles : physiopathologie, épidémiologie générale, diagnostic (précoce) et traitement, aliments, médicaments et substances biologiques, insectes* - Revue Française d'allergologie - 2013 - n°53 - p. 542-565

⁴² B. GIRODET - *Hyménoptères* - 18/09/2014 - Adresse URL : http://allergo.lyon.inserm.fr/2012_DESC/GIRODET_HYMENOPTERES_2012.pdf

⁴³ P. DUPONT - *Allergie au venin d'hyménoptères : prescrire une trousse d'urgence !* - La revue du praticien, Médecine générale - 17 Juin 2002 - Tome 16 - n°580 - p. 1055-1059

⁴⁴ B. ROYER et al - *Valeur diagnostique des prick-tests, des IgE spécifiques et du test de libération d'histamine pour le diagnostic de routine d'allergie aux hyménoptères* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2004 - n°44 - p. 144-150

⁴⁵ HAS - Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques - 08/10/2014 - Adresse URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf

⁴⁶ SC. HOFMANN, N. PFENDER, S. WECKESSER, J. HUSS-MARP, T. JAKOB - *Added value of IgE detection to rApi m1 and rVes v5 in patients with hymenoptera venom allergy* - Journal of allergy and clinical immunology - 2011 - n°127 - p.265

⁴⁷ C. BEAUVILLAINA, M. DROUETB, G. RENIERC - *Le test d'activation des basophiles* - Revue Francophone des laboratoires - Juillet/Août 2008 - n°404 - p. 67-77

⁴⁸ M. DROUET - *Tryptase et mastocytose dans l'allergie aux venins d'hyménoptères* - Revue Française d'allergologie - 2012 - n°52 - p. 148-152

⁴⁹ C. TERLAUD - *Fiche 40 : Envenimation par piqûres d'hyménoptères* - 120 diagnostics à ne pas manquer - 2009 - 2^{ème} édition - p. 137

⁵⁰ N. CLERE - *Prévenir et soulager les piqûres d'insectes* - Actualités pharmaceutiques - Juin 2014 - n°357 - p. 33-36

⁵¹ F. LEYNADIER, H. CHABANE - *Prise en charge des réactions aux piqûres d'hyménoptères* - 05/04/2014 - Adresse URL : <http://www.astrium.com/tous-les-articles/articles-reproduits/prise-en-charge-des-reactions-aux-piqures-d-hymenopteres.html>

⁵² Aspivenin - 16/10/14 - Adresse URL : <http://www.aspivenin.com/fr/aspivenin-presentation.php>

⁵³ SSPF de Juin 2008 - 16/10/14 - Adresse URL :

http://sspf.claroline.com/courses/FICHOFFTRAMA/document/juin_assist_3.pdf

⁵⁴ CHU ROUEN - 16/10/14 - Adresse URL : <http://www.chu-rouen.fr/cap/infotox11.pdf>

⁵⁵ F. RANCE - *Traitemet du choc et bon usage de l'adrénaline* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2004 - n°44 - p. 336-341

⁵⁶ M. LEONE, B. RAGONNET, C. MARTIN - *Pharmacologie des sympathomimétiques : Indications thérapeutiques en réanimation* - EMC, Anesthésie, Réanimation - 2014 - Volume 11 - n°44 - p. 1-15

⁵⁷ A. LARCAN, D. A. MONERET-VAUTRIN - *Utilisation de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie : nécessité d'autorisation d'emploi par les secouristes* - 2014 - Volume 26 - n°2 - p. 108-116

⁵⁸ ANSM - *Adrénaline en auto-injecteur : élargissement de l'offre thérapeutique et rappel de bon usage* - 05/04/2014 - Adresse URL : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Adrenaline-en-auto-injecteur-elargissement-de-l-offre-therapeutique-et-rappel-de-bon-usage-Point-d-information>

⁵⁹ Jext®, Résumé des caractéristiques du produit - 11/10/2014 - Adresse URL : file:///C:/Users/matthieu/Downloads/106286%20(1).pdf

⁶⁰ Comment utiliser l'auto-injecteur Epipen® - 12/10/2014 - Adresse URL : <http://www.epipen.ca/fr/about-epipen/how-to-use-epipen>

⁶¹ Anapen®, Notice : Information de l'utilisateur - 05/04/2014 - Adresse URL : <http://www.anapen.ie/PIL/France%20PIL%20150.pdf>

⁶² SFAR (Société française d'Anesthésie et de Réanimation) - *Prise en charge d'un choc anaphylactique* - 2010 - Adresse URL : http://www.sfar.org/_docs/articles/Choc_Anaphylactique_SFAR_2010.pdf

⁶³ G. DUTAU, P. DEMOLY - *Compte-rendu de congrès : Les 100 ans de l'immunothérapie* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2011 - n°51 - p. 517-527

⁶⁴ C. PONVERT, P. SCHEINMANN - *Quoi de neuf dans l'allergie aux venins d'hyménoptères ? Une revue critique de la littérature récente* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2001 - n°41 - p. 691-695

⁶⁵ D. FAGEDET, J-P. JACQUIER, L. BOUILLET, F. BERARD - *Maladies auto-immunes et désensibilisation aux hyménoptères* - Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique - 2014 - n°54 - p. 192-194

⁶⁶ N. CLERE - *Bientôt le retour des insectes et des piqûres* - Actualités pharmaceutiques - Juin 2008 - n°475 - p. 29-30

⁶⁷ Pharmacie Delepoule - Piqûres d'insectes et d'animaux - 31/10/2014 - Adresse URL : http://www.pharmaciedelepoule.com/Insectes_piqures.htm