

(de préférence aux extraits de corps totaux) jusqu'à une posologie maximum tolérée (100 µg de venin) qui sera répétée tous les mois, indéfiniment. Cette technique, potentiellement dangereuse, ne sera pratiquée qu'en milieu hospitalier. L'hyposensibilisation spécifique entraîne à la longue une diminution du taux des IgE et une négativation du test d'histaminolibération leucocytaire (fig. 2). On observe parallèlement une augmentation des IgG spécifiques contre le venin (Ac bloquants). Ces anticorps bloquants semblent bien être un des facteurs responsables de l'état d'immunisation. Lors d'une désensibilisation à l'aide de venin purifié, on peut espérer une protection chez environ 90 % des sujets traités. Ce point important a été vérifié par des auteurs américains (4) qui ont procédé à la repiquère de leurs patients désensibilisés et volontaires à l'aide d'une vraie guêpe. La mesure de l'histaminolibération leucocytaire ainsi que le dosage des anticorps bloquants avant et après désensibilisation pourraient être des moyens plus simples pour s'assurer de l'immunisation des patients. Des études sont actuellement en cours afin de déterminer la valeur prédictive de ces deux tests.

REMERCIEMENTS

Je remercie la firme Pharmacia Diagnostics et spécialement MM. Pinet et Taton pour le don gracieux des extraits de venin de guêpe et des kits Phadebas RAST.

BIBLIOGRAPHIE

1. RADERMECKER, M. — Allergen-mediated histamine release from whole blood. *Clinical Evaluation. Int. Arch. Allergy*, 1980, **63**, 415-423.
2. RADERMECKER, M. — Inhibition of allergen-mediated histamine release from human cells by Ketotifen and Oxatomide. Comparison with other H₁ antihistamines. *Respiration*, 1981, **41**, 45-55.
3. RADERMECKER, M., MALDAGUE, M. P., GUSTIN, M. — Increased complement-mediated leukocytic histamine release in atopics. *Int. Arch. Allergy*, 1982, **68**, 365-370.
4. LICHTENSTEIN, L. M., VALENTINE, M. D., SOBOTKA, A. K. — Insect allergy: the state of the art. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1979, **65**, 5-12.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Radermecker, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Secteur de Pneumologie, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.

Effets des piqûres d'hyménoptères : physiopathologie et immunologie selon les données récentes de la littérature

M. LECLERCQ⁽¹⁾, L. BOSSON⁽¹⁾, J. LECOMTE⁽²⁾, J. DAMAS⁽³⁾

RÉSUMÉ

L'analyse des accidents graves non mortels provoqués par les piqûres d'hyménoptères aculéates sociaux fait apparaître, à côté des accidents explicables par des réactions anaphylactiques de type I liés à la libération de l'histamine endogène, des manifestations qui dépendent de l'activation d'autres autacoides, dont les agents dérivés du système kallikréine-kininogènes-kinines. Celui-ci pourrait être activé soit directement, soit à l'intervention de processus immunologiques autres que ceux qui conduisent à la libération de l'histamine.

L'intervention du système des kinines est de nature à réviser les fondements sur lesquels reposent les cures de désensibilisation, dites spécifiques.

INTRODUCTION

Les livres, articles et mises au point consacrés aux effets des piqûres d'hyménoptères aculéa-

tes sociaux (abeilles, guêpes, bourdons, fourmis) sont particulièrement nombreux ces dernières années. C'est la preuve du très grand intérêt porté à ces accidents et davantage, la démonstration que toutes les difficultés qui entourent leur pathogénie ne sont pas encore résolues, pas plus d'ailleurs que les modalités

(1) Beyne-Heusay.

(2) Professeur. (3) Université de Liège, Institut Léon Fredericq, Physiologie humaine, normale et pathologique.

de leur prévention ou de leur traitement. Les décès toutefois sont rares (approximativement 1 à 6 pour une population de 10 millions d'habitants) (7, 15, 17, 18, 26).

Nous nous sommes déjà intéressés aux propriétés pharmacologiques de ces venins (16). Récemment, nous avons publié la première présentation détaillée d'un cas d'envenimation massive par piqûres multiples d'*Apis mellifera* L (26), terminée par le décès en blocage rénal. Enfin, nous avons dressé l'inventaire d'accidents rapidement mortels, en quelques minutes, qui suivent une seule inoculation. Nous les avons attribué dans la majorité des cas, à la libération anaphylactique de l'histamine endogène (19). La latence de la mort a été précisée : par *piqûre unique* (sur 143 cas) : le même jour, 86,71 % ; plus d'un jour (jusqu'à 109 jours), 12,58 % et par *piqûres multiples* (sur 40 cas) : le même jour, 82,92 % ; plus d'un jour (jusqu'à 2 mois), 17,07 % (17, 19). Soulignons que dans ces deux éventualités, près de 50 % sont morts dans les 15 premières minutes. Un décès en quelques minutes est un délai trop court pour qu'une symptomatologie complète se mette en place qui faciliterait l'interprétation des mécanismes pathogéniques. C'est pourquoi l'analyse des accidents graves non mortels liés aux piqûres, mais sans participation histaminique apparente, ouvre actuellement des perspectives originales, tout en posant autrement le problème de leur prévention. Les accidents de ce type font l'objet des nombreux travaux parus récemment. Nous allons tenter de systématiser les données nouvelles qu'ils nous apportent en une vue compatible avec nos conceptions antérieures.

QUELQUES OBSERVATIONS CLINIQUES REPRÉSENTATIVES

1. Jeune fille 17 ans ; aucun antécédent pathologique, jamais piquée antérieurement par un insecte ; pression artérielle habituellement de 11,5/8 cmHg.

En juin 1978, elle est piquée sur le dos de la main par une abeille (*Apis mellifera*), il s'ensuit un gonflement local, peu douloureux. Dans les dix à quinze minutes qui suivent, elle s'affole et se précipite vers une clinique où elle

tombe aussitôt en syncope. Elle reçoit immédiatement une injection d'un antihistaminique (non précisé). Un quart d'heure plus tard, elle peut quitter l'hôpital, en bon état.

Il s'agit ici d'une syncope émotionnelle, résultat de la peur et d'une pusillanimité extrême. Souvent précédée de lipothymie, pareille syncope est vasovagale, ce qui correspond à près de 70 % de toutes les syncopes avec lesquelles le médecin généraliste est confronté. Les sujets présentant de l'hypotension orthostatique y sont plus sensibles.

2. *L'homme volant tombe chez les abeilles* (Midi Libre, 6 juillet 1983). — Le D^r F. Bernard, médecin-chef au Service de Médecine du Centre hospitalier de Millau (Aveyron, France) nous a confié l'histoire suivante : un homme de 36 ans, delta-planiste, fait un atterrissage imprévu sur une ruche d'abeilles (*Apis mellifera*). Après avoir reçu sur place une injection de Soludecadron[®], il est envoyé au Service des Urgences de Millau (4 juillet 1983), vers 20 h. On y dénombre quelques dizaines de piqûres, surtout sur les mains et sur le haut du corps, mais peu à la face. Son état général est bon ; conscience normale, légère somnolence ; pression artérielle, 13/7 cmHg ; pouls régulier à 80 min ; dès lors, aucun signe de choc cardio-vasculaire ; examen pulmonaire normal, examen neurologique sans particularité. Se manifestent ensuite quelques nausées sans vomissement. Sitôt arrivé à l'hôpital, notre homme reçoit une injection intramusculaire d'hydrocortisone (500 mg), puis une perfusion intraveineuse de sérum glucosé isotonique renfermant en outre de la Polaramine[®] (5 mg). Le bilan biologique montrait alors : leucocytose à 17.000/mm³, dont 91 % de polynucléaires neutrophiles ; azotémie : 0,40 g/l ; glycémie 1,20 g/l. Radiographie pulmonaire : transparence et silhouette cardio-pédiculaire normales.

Le lendemain matin, l'envenimé est un excellent état. Persistent quelques points douloureux très limités au niveau des endroits piqués. Retour au domicile sans traitement particulier. Guérison complète.

Cette histoire se termine beaucoup mieux que l'envenimation par piqûres multiples d'abeilles que nous avons relatée récemment,

où une atteinte rénale précoce s'est terminée par un blocage entraînant le décès du patient après 3 jours (26). Soulignons que l'apparition de myoglobine dans les urines est le signe de pareille atteinte (26, 16).

3. Homme de 40 ans, moniteur à l'Armée belge, excellent état clinique; pas d'antécédent médical ni chirurgical, nervosisme et vagotonie (observation du D^r M. Tourbach, Vielsalm).

En 1979, il subit 5 à 6 piqûres de guêpes (*Vespula*) en l'espace de quelques jours, dix minutes après la première piqûre, il ressent un petit malaise avec voile noir devant les yeux.

En 1980, lors d'une course de 16 km, il est piqué en fin de parcours à la cuisse gauche par une guêpe. Il est pris de lipothymie: voile noir devant les yeux; hypotension artérielle. Il reste étendu sur le sol pendant un quart d'heure. L'évolution est spontanément favorable.

En 1982, en s'asseyant sur un siège de jardin, notre homme est piqué par une guêpe au niveau du dos. Après 1 h 30, malaise intense et brutal: picotements violents autour de la bouche — pâleur du pourtour des lèvres, impression de bouche figée — accélération du rythme cardiaque avec tons plus intenses, hypotension — voile noir devant les yeux — angoisse. Il se met en boule (« position de grenouille » dit-il). Il entend les voisins s'affairer autour de lui, mais ne peut leur manifester aucun signe. Le D^r M. Tourbach arrivé de toute urgence, constate une pression artérielle de 5 cmHg et des lividités nettes au niveau de la jambe gauche. Il fait une injection sous-cutanée de 0,5 mg d'adrénaline puis une injection intraveineuse de 250 mg de Solu-Medrol®. La récupération est rapide en deux ou trois heures. Toutefois, le patient présente

d'emblée une paralysie transitoire du nerf sciatique poplité externe gauche qui disparaît progressivement, en quelques semaines. Les résultats des dosages immunologiques figurent dans le tableau I.

Soulignons l'absence de réaction urticarienne ou de bronchospasme. Par ailleurs, la paralysie réversible du nerf sciatique poplité externe rentre dans le cadre des complications neurologiques après piqûres d'hyménoptères (1, 4, 6, 10, 13, 20, 22, 24, 31, 34, 41).



Voilà donc 3 cas fort différents. Le premier et le troisième sujet n'ont subi qu'une seule piqûre, suffisante pour entraîner la perte de connaissance. La première est banale, d'origine émotionnelle; l'autre s'avère de nature plus complexe. Elle s'aggrave au fur et à mesure que les piqûres se succèdent, sans que jamais elle ne s'accompagne de la symptomatologie pathognomonique de la libération de l'histamine endogène: il n'y a pas d'urticaire. Un processus immunologique est cependant en train car le taux des IgG augmente après l'inoculation et une névrite apparaît d'emblée, dont l'association avec une réaction de type III est généralement admise. Voilà donc une réaction de sensibilisation où la participation histaminique endogène apparaît comme secondaire. Enfin, le deuxième sujet reçoit des piqûres multiples sans aucune manifestation générale.

La personnalité du sujet piqué, ses prédispositions immunitaires, sa sensibilité à l'histamine ou à des agents pro-inflammatoires autres que l'histamine: tous ces facteurs interviennent

TABLEAU I.

	IgE	IgG	RAST
6 août 1982	15 UI/ml	—	Venin d'abeille : 1 Venin de guêpes : 0
10 novembre 1982	10 UI/ml	1.370 mg/ml	Venin d'abeille : 1 Venin de guêpes : 0
Valeurs normales du laboratoire	< 100	800 à 1.800	

pour conditionner l'aspect clinique des lésions provoquées par les piqûres d'hyménoptères.

COMPLEXITÉ DES VENINS D'HYMÉNOPTÈRES

Les microsolutions venimeuses sont complexes par leur composition, par leurs activités pharmacologiques et par leur pouvoir immunologique (3). Rappelons que l'on a déjà isolé : des *amines biogènes* (histamine, 5-hydroxytryptamine, dopamine, noradrénaline, adrénaline, acétylcholine et des acides aminés libres); des *polypeptides à grosses molécules* (mélittine, apamine, MCD dégranulant les mastocytes et libérant l'histamine endogène, minimine, inhibiteur de protéases) ainsi qu'à *petites molécules* hydrolysables contenant de l'histamine et pouvant la libérer, kinines, protéines à propriété hémolytique, solénamine; des *enzymes* : hyaluronidase, phospholipase A et B, protéases, cholinestérase, DNASE acide, neutre, alcaline, poly- et disaccharidases; *phéromones volatiles*; *hydrates de carbone*. La composition des venins d'hyménoptères est détaillée dans l'ouvrage de Bettini (3).

On vient de reconnaître la structure moléculaire de la mélittine du venin d'*Apis mellifera* (40). Un facteur léthal pour la souris a été isolé du venin de *Vespa orientalis* par affinité chromatographique en utilisant une réaction croisée avec des anticorps monoclonaux (5). Il n'a pas été autrement caractérisé.

L'appareil venimeux et le système hyaluronidase de l'abeille des ruches africaines (*Apis mellifera adansonii*) ont été comparés avec ceux de l'abeille italienne (*Apis mellifera ligustica*) (28). La première possède des glandes venimeuses plus petites et moins d'hyaluronidase que la deuxième. Des modifications parallèles dans le volume du réservoir à venin chez les abeilles italiennes et le contenu d'hyaluronidase des abeilles africaines aux différents âges ont été mises en évidence.

Tous ces agents isolés des venins sont pro-inflammatoires, soit parce qu'ils agissent directement *in situ*, soit parce qu'ils libèrent ou activent des principes endogènes vasodilatateurs et hémolytiques, dont les prostaglandines pour les phospholipases et les kinines, pour les protéases. Les piqûres sont-elles multiples, aux réactions tégumentaires s'ajoutent alors les ef-

fets à distance provoqués par la résorption massive des produits de désintégration, entraînant des complications graves, dont le blocage rénal (26).

Mais comme le souligne Habermann (11), les activités pharmacologiques établies *in vitro* donnent, au mieux, une tentative de compréhension des mécanismes complexes qui se passent *in vivo*. Il faut en outre prendre en considération l'interaction des antiprotéases et des inhibiteurs circulants qui en limitent le pouvoir pathogène chez l'homme, en fonction de leur concentration plasmatique ou de leur degré d'accessibilité. Enfin, les substances venimeuses de nature protéique sont des allergènes puissants qui, lors des réinoculations, peuvent être responsables de processus inflammatoires immunologiques de types variés, mais différents dans leur intensité et leur localisation, des effets directs des constituants habituels des venins.

Les allergènes sont nombreux dans le venin. Un exemple parmi tant d'autres : le fractionnement sur gel de séphadex du venin de *Vespa pennsylvanica* (yellow jacket), permet l'identification de 9 fractions. Le sérum de 10 patients présentant des réactions positives à ce venin a servi à une étude comparative. Une activité enzymatique caractérise 4 des 9 fractions : phosphatase acide, hyaluronidase, phospholipases A et B. L'activité DNASE se trouve dans une des fractions associée aux phospholipases A et B. Le RAST s'est révélé positif pour 8 des 9 fractions. Cependant, les fractions sont variables d'un individu à l'autre. Cette hétérogénéité fait conclure que les tests et les traitements désensibilisants comprenant un ou deux des 9 antigènes ne seraient pas efficaces chez tous les patients (25). L'association des activités protéolytiques, phospholipasiques et allergisantes fait en sorte que le sujet inoculé est susceptible non seulement de présenter des réactions de sensibilisation mais aussi des réponses autacoïdes particulières où d'autres médiateurs que l'histamine sont en cause. Peuvent apparaître ainsi suivant les circonstances, tantôt des réponses autopharmacodynamiques ouvertes selon les cas tantôt sur le type I (*anaphylactiques*) ou sur le type III (*immuns-complexes*) (4, 9, 24, 31), tantôt sur l'activation du système *kininogènes-kinines* et la *cascade arachidonique*. La participation de ces agents découlant

de certains phénomènes inflammatoires est bien établie. Nous rappelons simplement que les kinines sont d'autant plus actives que les inhibiteurs de la kallikréine plasmatique qui leur donne naissance, sont peu actifs. C'est le cas dans l'œdème angioneurotique. Dans le choc endotoxinique, la participation des kinines à l'établissement de l'hypotension artérielle générale a été également démontrée (9).

Le système kallikréine-kininogènes-kinines est-il susceptible d'être activé lors des piqûres d'hyménoptères ?

MÉCANISMES AUTOPHARMACODYNAMIQUES NON IMMUNOLOGIQUES

En Israël, une étude parallèle conduite chez des apiculteurs et des non-apiculteurs ayant manifesté des réactions générales graves après piqûre d'*Apis mellifera*, remet en cause l'évaluation des modalités et de l'intensité de ces processus. Leur interprétation fait appel à d'autres mécanismes physiopathologiques que la libération d'histamine, des analyses rigoureuses ayant porté surtout sur le comportement du système du complément et du système des kinines plasmatiques (27). Les apiculteurs peuvent présenter un peu plus de rhinite et d'eczéma à cause de leur activité professionnelle en présence des allergènes environnants. Etudiant alors plus en détail les non-apiculteurs, les auteurs soutiennent qu'en dépit des accidents graves provoqués par les piqûres, aucune manifestation de sensibilisation de type anaphylactique histaminique n'est pourtant décelée : ni sur le plan immunologique où les IgE spécifiques font défaut, ni sur le plan clinique : ni urticaire, ni asthme. Certains de ces sujets sont cependant capables de synthétiser des IgE, car les taux de ces immunoglobulines contre d'autres allergènes que les constituants du venin, sont parfois élevés. Beaucoup plus significative, apparaît chez ces sujets, une hyperréactivité aux kinines endogènes, avec déficience des facteurs complémentaires. Une piqûre d'abeille est un stimulus suffisant pour activer les systèmes précités. Elle ne libère pas seulement l'histamine endogène mais peut aussi, via le système des kinines, provoquer une réaction générale cliniquement différente de celles décrites jusqu'à présent, d'où l'urticaire serait

absente. Les auteurs ajoutent toutefois que l'on ignore actuellement si les patients, avec taux élevé des composants de la cascade des kinines, présentent plus de réactions générales sans manifestation histaminique, ou encore si tout qui réagit aux piqûres de *Vespidés* dont le venin contient entre autres des kinines, montre aussi un taux élevé de kallikréine. Enfin, restent alors à élucider les mécanismes par lesquels l'immunisation venimeuse est en mesure de fournir une protection (27). Les faits principaux n'en subsistent pas moins : une chaîne d'agents endogènes vasodilatateurs peut être mise en branle, indépendamment de l'activation des mastocytes, et aboutir au collapsus cardio-vasculaire. Cette constatation est-elle compatible avec les données cliniques actuelles relatives aux accidents de sensibilisation ?

MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

Plusieurs études conduites ces dernières années tendent ainsi à montrer que les complications non mortelles après piqûres d'hyménoptères ne sont pas toujours imputables au seul mécanisme immunologique histaminique, mais aussi à d'autres mécanismes physiopathologiques, immunitaires ou non (1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 31, 32, 33, 35, 36, 39, 41). Parmi eux, l'activation des kinines est le plus souvent citée. Par ailleurs, l'analyse approfondie des réactions de sensibilisation de type anaphylactique *in vitro* qui caractérisent certains organes prélevés chez l'homme, montre qu'à côté de l'histamine mastocytaire, sont alors présents dans les liquides interstitiels, des prostaglandines, des leukotriènes, le PAF-acether ainsi que des enzymes de type kallikréine, susceptibles de faire apparaître des kinines. Leur activité est fonction de leur rapidité d'apparition, de leur concentration relative et de l'intervention d'inhibiteurs endogènes éventuels, dont on connaît la variabilité. Dès lors, peut-on admettre que les allergènes du venin des hyménoptères — dont certains sont doués d'activité enzymatique protéolytique — déclenchent après immunisation, des processus autopharmacodynamiques où prédominent les médiateurs autres que l'histamine, ce qui expliquerait le décours des accidents aigus sans urticaire ?

Deux études épidémiologiques sur l'allergie aux piqûres d'hyménoptères offrent des éléments de réponse (37, 38).

a) La première concerne 235 enfants (âgés de 3 à 16 ans, sex-ratio : 2 garçons/1 fille). Cinquante-neuf ont eu de sévères réactions générales menaçantes pour leur vie : 123, des manifestations à distance bénignes et 53, d'importantes réactions locales. Les tests cutanés ont été positifs dans 89 % de chaque groupe avec les venins de : *Apis mellifera*, *Vespula pennsylvanica*, *Dolichovespula* (yellow hornet), *Dolichovespula maculata* et les *Polistes*. La sévérité des réactions allergiques n'est pas ainsi en corrélation avec les tests cutanés positifs au venin, c'est-à-dire avec la teneur en IgE. L'immunothérapie n'est probablement pas nécessaire pour les enfants n'ayant manifesté que des symptômes bénins (37).

b) La suite de l'étude concerne les piqûres accidentelles et leurs effets chez ces enfants allergiques au venin. Cent quatre-vingt et un enfants avec tests cutanés positifs au venin, ayant manifesté des réactions systématiques après piqûres, ont été divisés en deux groupes : 53 avec traitement désensibilisant et 128, sans aucune thérapeutique. Leur surveillance clinique et immunologique court sur au moins deux ans afin de préciser les conséquences des piqûres accidentelles. Vingt-huit piqûres chez 17 sujets traités et 74 piqûres chez 47 non traités ont déclenché des réactions bénignes, une seule chez un sujet traité et 8 chez les non traités. Aucune réaction n'a été plus sérieuse qu'avant la mise en observation. Ces résultats indiquent que l'incidence de réactions sévères est basse chez les enfants allergiques aux piqûres d'hyménoptères. La majorité d'entre eux montre d'ailleurs ultérieurement une diminution de l'intensité des tests cutanés (37).

c) La deuxième étude provient d'Australie où 3.679 personnes habitant une ville dénommée Busselton ont répondu à une enquête épidémiologique concernant les piqûres d'abeilles (38); 7 % signalent avoir eu une réaction antérieure. Un RAST positif a été trouvé chez 16 % des 3.439 personnes testées et chez 46 % de celles qui avaient manifesté une réaction antérieure. L'importance des réactions (sévères ou locales) n'est pas en

corrélation avec le taux des IgE spécifiques et les résultats suggèrent qu'au moins 15 % de la population de Busselton ont eu des IgE spécifiques au venin d'abeille au cours de leur vie. Les auteurs estiment qu'il est raisonnable d'admettre qu'un pourcentage plus important de la population est ou a été sensibilisé à un moment ou un autre. La valeur prédictive d'une histoire clinique positive ou d'un test cutané positif est donc très faible (38).

Ces deux études épidémiologiques ont des points communs : l'absence de corrélation entre les taux des IgE et l'intensité des tests cutanés aux protéines du venin, d'une part, l'importance des réactions générales graves d'autre part. Cette dissociation peut être justifiée de deux manières opposées : soit en admettant que la sensibilisation anaphylactique et les mécanismes pathogéniques qui s'y rattachent ne sont en rien impliqués dans le déterminisme des réactions générales graves, soit en supposant que des processus de sensibilisation supplémentaires évoluent parallèlement au développement des mécanismes anaphylactiques, responsables finalement de l'activation d'auto-antigènes autres que l'histamine. On répondrait ainsi aux conclusions du travail des auteurs israéliens (27).

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Pareilles déductions ne sont pas en faveur de la mise en train systématique d'un traitement désensibilisant spécifique dans tous les cas où des réactions graves se sont manifestées. Ces réticences sont par ailleurs renforcées par les données suivantes.

1. Rubenstein (32, 33) constate qu'aucune étude épidémiologique n'a permis ni ne permettra de dénombrer les survivants d'une réaction générale qui ultérieurement seraient morts d'une nouvelle piqûre, ni même les risques supplémentaires encourus par ceux qui ont souffert :

- d'une réaction systémique avec IgE contre les hyménoptères,
- d'une réaction systémique sans IgE,
- d'une réaction locale avec IgE,
- d'une réaction locale sans IgE,

- e) d'aucune réaction avec IgE.
- f) d'aucune réaction sans IgE.

2. La présence de réactions à distance n'est pas un critère suffisant pour prédire la gravité des piqûres ultérieures, ni une indication formelle à la mise en marche d'une désensibilisation spécifique puisque d'autres facteurs que les IgE peuvent contribuer à l'apparition d'une symptomatologie immédiate, dont les IgG (12, 21, 27, 29, 35, 36).

3. Des accidents faussement allergiques attribués aux piqûres, nouvelle variante (*bronchospasme et œdème angioneurotique*) du syndrome de Münchhausen (*obstruction laryngée non spécifique*), sont possibles (12).

4. La progression de l'urticaire vers le choc anaphylactique ne s'observe pas dans tous les cas avec la répétition des inoculations de venin. La disparition spontanée des lésions de sensibilisation chez plus de la moitié des apiculteurs qui en sont atteints doit rendre très prudent en ce qui concerne l'appréciation portée sur l'efficacité des cures de désensibilisation (15).

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Différentes complications neurologiques après piqûre unique ou piqûres multiples d'hyménoptères ont déjà été signalées : *mononévrites* (10), *névrite limitée au membre homolatéral à la piqûre* (41), *névrite associée à des troubles vasculaires ayant nécessité l'amputation* (23), *névrite du plexus brachial* (31), *névrites optiques* (10), *encéphalomyéloradiculonévrites* (4, 13, 24), *crises vasomotrices céphaliques et ménièresiformes* (6).

Récemment, cinq cas de *polyradiculonévrites aiguës inflammatoires* après piqûres d'hyménoptères ont été décrits dans l'Ohio, USA (1). Ils concernent : une femme de 51 ans (piqûre de fourmi), un homme de 37 ans (piqué plusieurs fois par abeilles), un homme de 44 ans (piqûre d'abeille), deux garçons de 8 et de 17 ans (piqûre d'abeille). Il faut souligner que le délai d'apparition entre les piqûres et le syndrome neurologique est de 3 à 10 jours, selon les cas. Trois ont présenté un syndrome de Guillain-Barré. Les auteurs suggèrent la possibilité d'une relation de cause à effet, directe ou

indirecte. Ils rappellent que l'apparition de ce syndrome peut survenir dans plusieurs circonstances favorisant : après une infection virale, une vaccination antigrippale, un épisode d'hyperthermie, une intervention chirurgicale, etc. On a d'abord supposé que certains patients présentaient une sensibilité latente aux antigènes de type « nerveux » qui serait réactivée ou stimulée par la piqûre, accélérant la réponse immunitaire que l'on pense être responsable du syndrome de Guillain-Barré et du syndrome de Fischer (2, 22). Au moment des piqûres, deux des malades décrits souffraient d'une infection des voies respiratoires supérieures.

Un autre mécanisme d'action peut être lié spécifiquement au venin des hyménoptères qui serait générateur d'encéphalite chez certains individus. Il pourrait provoquer l'apparition d'anticorps à réaction croisée avec les protéines basiques de la myéline, impliquées dans la pathogénie du syndrome de Guillain-Barré. Introduit directement dans la gaine du nerf sciatique du rat, le venin d'abeille a en effet, une action myélotoxique spécifique (34). Toutefois, si cette action peut exprimer une lésion localisée d'un nerf périphérique, comment déclencherait-elle les troubles neurologiques diffus, plus ou moins généralisés ?

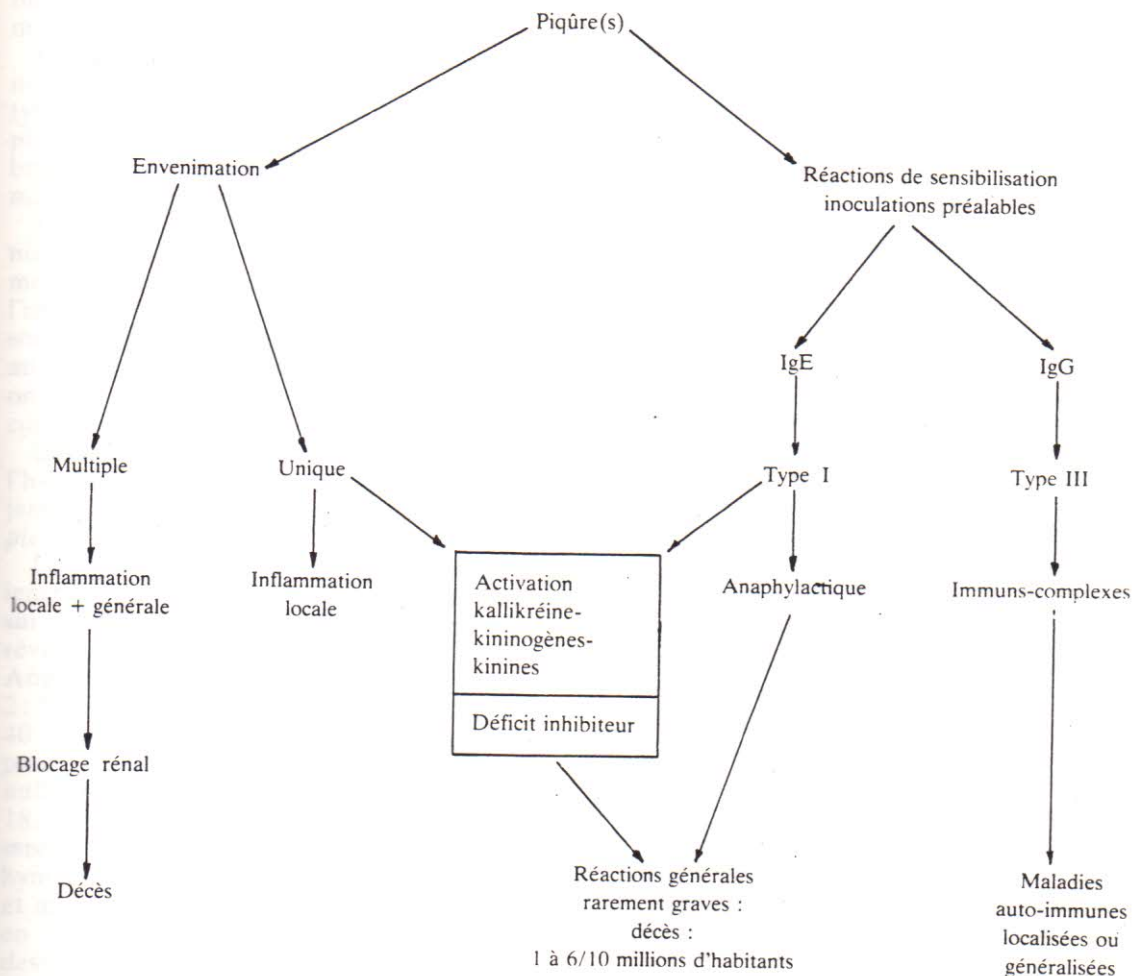
Enfin, on a mis en cause une pathogénie immunologique dans une sclérose en plaques apparue chez un sujet de 27 ans, au passé allergique, qui reçut trois semaines auparavant environ 300 piqûres d'abeilles (20).

INTERPRÉTATION GÉNÉRALE

Ainsi que l'on peut le constater, il n'est pas possible à l'heure actuelle de présenter un schéma simple qui rendrait compte de la totalité des accidents que provoquent les piqûres d'hyménoptères.

Le tableau II ordonne les diverses probabilités selon l'ordre de la piqûre, le sujet porteur d'IgE, d'IgG ou naïf. On observera des réactions de sensibilisation ou une envenimation. Celle-ci se marque ou par des phénomènes inflammatoires de type classique ou par le déclenchement direct de l'activation du système des kinines conduisant à des manifestations cliniques plus ou moins graves.

TABLEAU II. Mécanismes associés aux piqûres d'hyménoptères



Les réactions de sensibilisation seront ou de type anaphylactique ou de type maladie sérique. Un cas particulier serait représenté par l'activation préférentielle du système des kinines. Toutefois, la démonstration n'est pas encore complète qui établirait par quels mécanismes immunitaires cette activation pourrait prendre place.

Si cette hypothèse relative au rôle des kinines s'avère exacte, seuls tireront bénéfice d'une désensibilisation spécifique les sujets chez qui

les accidents généraux sont proportionnels au taux des IgE, à l'intensité des tests cutanés spécifiques et qui sont identifiés par des symptômes de caractère histaminique. Des enquêtes épidémiologiques seront nécessaires pour démontrer la pertinence de pareille réflexion.

CONCLUSIONS

Les piqûres d'hyménoptères aculéates sociaux (*abeilles des ruches, bourdons, guêpes,*

fourmis) peuvent rarement provoquer la mort. Mais elles entraînent parfois des complications très diversifiées, souvent réversibles, spontanément ou suite à un traitement médicamenteux approprié.

Ces complications ne concernent pas seulement des phénomènes immunologiques de type I ou de type III. Elles possèdent une physiopathologie plus complexe dans de nombreux cas, où pharmacologie et actions enzymatiques sont étroitement associées.

L'hyposensibilisation spécifique avec le venin ne peut donc être considérée comme une mesure préventive générale. Tout candidat à l'immunothérapie doit être préalablement soumis à une anamnèse fouillée et à une mise au point rigoureuse. Ainsi, seulement, peut-on décider de l'opportunité d'instaurer la cure.

De toute manière, malgré les progrès de l'hyposensibilisation spécifique, on ne pourra jamais affirmer « qu'une telle piqûre ne tuera plus » (14).

Les hyménoptères ne tuent pas plus actuellement qu'auparavant. Nos investigations sur la fréquence des accidents mortels ont révélé une estimation annuelle des morts : Angleterre et Pays de Galles, 5 ; Belgique, 1 à 2 ; France, 10 à 30 ; Suisse, 3 à 4 ; USA, 23 à 40. La mortalité est donc infime, 0,10-0,63 pour un million d'individus ; elle n'atteint nulle part, l'unité pour un million (7, 15, 17, 18, 19, 26). Il faut donc cesser d'être alarmiste, d'autant plus que les populations des hyménoptères ont plutôt tendance à diminuer et même à se raréfier pour certaines espèces, en conséquence de la civilisation et de la destruction de la nature. Certaines espèces synanthropes (*Vespula germanica* et *Vespula vulgaris*) réussissent cependant à étendre progressivement leur répartition géographique en utilisant les moyens de transport moderne. On constate aussi que l'apiculture est moins pratiquée qu'auparavant. Même si la population mondiale a augmenté, la fréquence des morts après piqûres se maintiendra dans les marges d'estimation précitées. Elle ne pourra que diminuer puisque l'on cherche à mieux comprendre et donc traiter plus efficacement les accidents d'envenimation et de sensibilisation.

APPENDICE

(La Meuse-La Lanterne, 29 décembre 1983).

« Des abeilles attaquent un foyer pour personnes âgées, au Brésil : un mort et vingt-deux blessés. »

Palmital (Brésil) (A.P.). — Des milliers d'abeilles africaines ont attaqué un foyer pour personnes âgées à Palmital, dans le sud-est du Brésil, tuant une femme de 76 ans et piquant 22 autres personnes, a déclaré une religieuse.

La sœur Fatima Celia a précisé que l'attaque avait été extrêmement soudaine. « Presque immédiatement, des milliers d'abeilles ont complètement recouvert M^{me} Olivia Batista qui est décédée peu après d'un empoisonnement généralisé. »

Les autres personnes piquées ont été immédiatement hospitalisées. La religieuse a ajouté que les pompiers ont tué les abeilles à l'aide de lance-flammes et de produits chimiques mortels.

Selon sœur Fatima Celia, l'attaque a été provoquée par « un affrontement entre les abeilles africaines, très agressives, et des abeilles européennes, plus pacifiques. »

Ne déportez pas les abeilles, il pourrait vous en cuire (Méd. Prat., 1981).

En 1956, un entomologiste avait importé au Brésil, *Apis mellifera adansonii*, race de l'Est Africain, qui peut produire deux fois plus de miel que nos abeilles. Malencontreusement, elle s'est installée en dehors des ruchers contrôlés et, dans la nature, est devenue particulièrement agressive. Actuellement, elle a conquis l'Amérique du Sud et Centrale et elle avance vers les Etats-Unis.

BIBLIOGRAPHIE

- BACHMAN, D. S., POULSON, G. W. — Acute inflammatory polyradiculopathy following Hymenoptera sting. *J. amer. med. Ass.*, 1982, **247**, 1443-1445.
- BECKER, W. J., WATTERS, G. V., HUMPHREY, P. — Fischer syndrome in childhood. *Neurology*, 1981, **31**, 555-560.
- BETTINI, S. — *Arthropod venoms*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
- BOROPEOV, N. K., POUNSECHTCHKAYA, T. A., FEOVIN, A. I., ARTOMASOVA, A. V., VASILIEV, P. N., GRIGOREVSKAYA, N. G. — Encephalopolyradiculoneuritis après piqûres de guêpes. *Meditsina*, Moscou, 1978, **78**, 187-191 (en russe).

5. BUSSO, A. J., COBBS, C. S., ISHAY, J. S., CALTON, G. J., BURNETT, J. W. — Isolation of a lethal factor from venom of *Vespa orientalis* (oriental hornet) by affinity chromatography using cross reactive monoclonal antibody. *Toxicon*, 1983, **21**, 166-169.
6. CATOLA, G. — Crises vasomotrices céphaliques et ménièriformes par venin d'abeilles. *Rev. neurol.*, 1928, **35**, 260.
7. DELMOTTE, Ch., GASPARD, Ch., LECLERCO, J., LECLETCO, M. — Les guêpes dans l'environnement en Belgique. *Spectrum int.*, 1983, **26**, 11-16.
8. FOGEL, B. J., WEINBERG, T., MARKAWITZ, M. — A fatal connective tissue disease following a wasp sting. *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, **114**, 325-329.
9. GARCIA LEME, J. — Bradykinin system. *Handb. exp. Pharmacol.*, 1978, **50-1**, 464-522.
10. GOLSTEIN, N. P., RUCKER, C. W., WOLTMAN, H. W. — Neuritis occurring after insect stings. *J. amer. med. Ass.*, 1960, **173**, 1727-1730.
11. HABERMANN, E. — Bee and wasp venoms. *Science*, 1972, **177**, 314-322.
12. HENDRIX, S., SALE, S., ZEISS, C. R., UTLEY, J., PATTERSON, R. — Factitious Hymenoptera allergic emergency : a report of a new variant of Münchhausen's syndrome. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1981, **67**, 8-13.
13. JELLINGER, K., SPUNDA, C. — Austeigende Neuritis nach Insektenstich. *Wien. kin. Wschr.*, 1961, **73**, 81-85.
14. KRESPINE, C. — Allergie aux venins des Hyménoptères. Une piqûre qui ne tuera plus. *Le Praticien, P. P.*, 1983, **468**, 25-30.
15. LECLERCO, M., BOSSON, L., LECOMTE, J. — Les apiculteurs et les piqûres d'Hyménoptères. Résultats d'une enquête. *Rev. méd. Liège*, 1982, **37**, 528-534.
16. LECLERCO, M., FISCHER, J., LECOMTE, J. — Nouvelle propriété des venins d'une guêpe et d'une abeille. *Arch. int. Physiol.*, 1949, **57**, 241-243.
17. LECLERCO, M., LECOMTE, J. — Sur les accidents graves provoqués par les piqûres d'Hyménoptères aculéates. *Spectrum int.*, 1975, **18**, 1-14.
18. LECLERCO, M., LECOMTE, J. — Thérapeutique d'urgence des accidents provoqués par les piqûres d'insectes. *Rev. méd. Liège*, 1978, **33**, 240-249.
19. LECOMTE, J., LECLERCO, M. — Sur la mort provoquée par les piqûres d'Hyménoptères. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1973, **128**, 615-693.
20. L'ÉPÉE, P., LAZARINI, H. J., BEZIAN, J., DOIGNON, J. — Réflexions sur de multiples piqûres d'abeilles et une sclérose en plaques. *Méd. lég.*, 1971, **4**, 235-237.
21. LIEBERMAN, P., TAYLOR, W. W. — Recurrent idiopathic anaphylaxis. *Arch. intern. Méd.*, 1979, **139**, 1032-1034.
22. LIGHT, W. C., REISMAN, R. E., SHIMIZU, M. — Unusual reactions following insect stings. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1977, **59**, 391-397.
23. MARIN, A., MESTRALLET, G., BRANLE, P. — Gangrène du membre inférieur survenue à la suite d'une piqûre de guêpe. *Ann. Méd. lég.*, 1957, **37**, 104-106.
24. MEANS, E. D., BARRON, K. D., VAN DYNE, B. J. — Nervous system lesions after sting by yellow jacket. *Neurology*, 1973, **23**, 881-890.
25. MERINEY, D., GOEL, Z., GRIECO, M. H. — Allergens in yellow jacket venom as determined by Sephadex fractionation, enzyme and RAST assays. *J. clin. Lab. Immunol.*, 1981, recd. 1983, **5**, 1-15.
26. MORET, C., ENZEL, C., LECLERCO, M., BOSSON, L., LECOMTE, J. — Un cas d'envenimation mortelle par piqûres multiples d'abeilles (*Apis mellifera* L.). *Rev. méd. Liège*, 1983, **38**, 815-822.
27. NEUMAN, I., ISHAY, J. S., CRETER, D. — Hyperreactivity to bee stings : Reevaluation. *Ann. Allergy*, 1983, **50**, 410-412.
28. OWEN, M. D. — The venom system and venom hyaluronidase of the African honeybee (*Apis mellifera adansonii*). *Toxicon*, 1983, **21**, 171-174.
29. PARKER, J., SANTRACH, B., DAHLBERG, B., YUNGINGER, J. — Evolution of Hymenoptera sting sensibility with deliberate sting challenges inadequacy of present diagnostic methods. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1982, **69**, 200-207.
30. REISMAN, R. E., LAZELL, M., DOERR, R. — Insect venom allergy : a prospective case study showing lack of correlation between immunologic reactivity and clinical sensitivity. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1981, **68**, 406-408.
31. ROSS, A. T., WAHJEMA, M. — Peripheral neuritis : allergy to honeybee sting. *J. Allergy*, 1939, **10**, 382-384.
32. RUBENSTEIN, H. S. — Allergists who alarm the public. A problem in medical ethics. When friends or patients ask about... (W. H. CROSBY, MD section coordinator). *J. amer. med. Ass.*, 1980, **243**, 793-894.
33. RUBENSTEIN, H. S. — Bee-sting diseases : Who is at risk ? What is the treatment ? *Lancet*, 1982, I, 496-499.
34. SAIDA, K., MEDELL, J. R., SAHENC, Z. — Peripheral nerve changes induced by local application of bee venom. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1977, **36**, 783-796.
35. SALE, S., GREENBERGER, P. A., PATTERSON, R. — Idiopathic anaphylactoid reactions. *J. amer. med. Ass.*, 1981, **246**, 2336-2339.
36. SCHEFFER, A. L., AUSTEN, K. F. — Exercise-induced anaphylaxis. *J. Allerg. clin. Immunol.*, 1980, **66**, 106-111.
37. SCHUBERT, K. C., LICHTENSTEIN, L. M., KAGEY-SOBOTKA, A., SZKLO, M., KWITEROVICH, K. A., VALENTINE, M. D. — An epidemiological study of insect allergy in children. I. Characteristics of the diseases. *J. Pediat.*, 1982, **100**, 546-551. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J. Pediat.*, 1983, **102**, 361-365.
38. STUCKEY, M., COBAIN, T., SEARS, M., CHENEY, J., DAWKINS, R. L. — Bee venom hypersensitivity in Busselton. *Lancet*, 1982, II, 41.
39. TAGGART, P. — Observations on electrocardiogram and plasma catecholamines during dental procedures : the forgotten vagus. *Brit. med. J.*, 1976, II, 787.
40. TERWILLIGER, T. C., EISENBERG, D. — The structure of Melittin. I. Structure determination and partial refinement. *J. biol. Chem.*, 1982, **257**, 6010-6015. II. Interpretation of the structure. *J. biol. Chem.*, 1982, **257**, 6016-6022.
41. WARIN, J. — Courrier de la Revue médicale de Liège. *Rev. méd. Liège*, 1949, **4**, 287.

*:

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Leclercq, Rue du Pr. E. Malvoz, 41, 4610 Beyne-Heusay.