INTRODUCTION

En Mai 2001, toute une région de France est émue par un fait divers . Un petit garçon faisant tranquillement du vélo est transporté d'urgence à l'hôpital de Nevers (Nièvre), il a été attaqué par un essaim d'abeilles, de nombreuses piqûres recouvrent son corps ; et malgré la diligence des médecins, ce dernier n'a pas survécu à ses blessures. L'hiver pluvieux qui a provoqué des inondations dans la Somme et d'autres catastrophes naturelles ailleurs en France aurait favorisé la prolifération des hyménoptères en tout genre. Du fait de la douceur du climat, une recrudescence de ce type d'accident a été signalé.

Très peu mises en avant, les réactions allergiques au venin d'hyménoptères toucheraient 0,8% de la population générale, ce chiffre n'est pas exhaustif, en fait, beaucoup de personnes ignorent être allergiques avant leur première réaction à une piqûre. Néanmoins, le risque de mortalité lié aux réactions allergiques au venin d'hyménoptère existe, il a été évalué à cinquante morts par an aux Etats-Unis, dix en Allemagne et en France, six en Grande-Bretagne et trois en Suisse.

Dans cette étude, nous allons donc nous intéresser aux hyménoptères. Dans un premier temps nous donnerons un aperçu de ces familles puis nous tenterons de comprendre l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à cette douloureuse action : la piqûre. Par la suite, nous analyserons les différentes compositions des venins présents dans ces espèces ainsi que leurs propriétés toxiques et immunologiques. Enfin, nous évoquerons l'ensemble des traitements mis en œuvre, ou encore à l'étude, afin d'éviter ou du moins de juguler les réactions

Chapitre 1 LES HYMENOPTERES, ANIMAUX VENIMEUX

1. QUELS SONT LES HYMENOPTERES VENIMEUX. [1,8,10,24]

Les Hyménoptères se présentent sous des formes et des couleurs diverses. Leur taille varie de plus de cinq centimètre de long pour certains Pompiles chasseurs d'araignées à un ou deux millimètres pour certains Parasitoïdes tels les minuscules Mymaridés qui passent toute leur vie larvaire à l'intérieur des œufs d'autres insectes.

1.1. PRINCIPAUX CARACTERES DEFINISSANT LES HYMENOPTERES

Adulte : typiquement deux paires d'ailes membraneuses (du grec *hymen* : membrane) transparentes, de tailles inégale (les postérieurs plus petites) réunies par une série de crochets (*hamuli*) ; nervation très variable selon les groupes avec des nervures longitudinales recoupées par des transversales formant de grandes cellules, réduction ou même absence de toute nervation dans certains groupes (Parasitoïdes). Souvent, un pterostigma (tache pigmentée) au bord antérieur des ailes antérieures ; des formes aptères dans certaines superfamilles, ou des espèces dont un seul sexe (en général mâle) est ailé. Tête, thorax et abdomen distincts. Tête bien développée, reliée au thorax par un cou étroit, yeux en général de grande taille, souvent trois ocelles ; antennes longues, formées habituellement de plus de dix articles ; pièces buccales de type broyeur-lécheur : une paire de mandibules, deux mâchoires (les maxilles) et une langue (labium), maxille et labium pouvant chez les Hyménoptères les plus évolués (Apoïdes) s'allonger en une sorte de trompe lécheuse et suceuse. Abdomen : nombre de segments visibles variable selon les groupes ; derniers sternites souvent réduits et membraneux, portant les génitalia mâles ou les différentes pièces de l'ovipositeur, de la tarière ou de l'aiguillon ; tergite correspondants plus ou moins imbriqués les uns dans les autres.
Larves : tête et mandibules bien sclérotinisées. Ressemblent à des chenilles (Symphytes) ou sont apodes (Apocrites).
Nymphe : le plus souvent entourée d'un cocon de soie secrétée par les glandes mandibulaires de la larve au stade pré nymphal, comme chez les Lépidoptères.
La détermination du sexe est particulière chez les Hyménoptères : les femelles proviennent d'œufs fécondés et sont diploïdes, les mâles proviennent d'œufs non fécondés, par parthénogenèse arrhénotoque, ils sont haploïdes. Cependant on observe aussi, chez certains Hyménoptères, des cas de reproduction par parthénogenèse thélytoque ou deutérotoque.

1.2. TAXONOMIE

Tableau 1 : Classification des Hyménoptères [8]

SYMPHYTES	**APOCRITES**	
	PARASITOIDES	**ACULEATES**
Xyeloidea	*Trigonalyoidea*	*Chrysidoidea*
Megalodontidea	*Megalyroidea*	*Vespoidea*
Tenthredinoidea	*Stephanoidea*	*Apoidea*
Siricoidea	*Cynipoidea*	
Orussoidea	*Chalcidoidea*	
Cephoidea	*Proctotrupoidea*	
	Ceraphronoidea	
	Ichneumonoidea	

La systématique des Hyménoptères (Tableau 1)

Les **SYMPHITES** (=mouches à scie ou Tenthrèdes)

La nervation alaire est très complète (primitive). L'abdomen n'est pas séparé du thorax par un étranglement. La femelle porte une scie ou tarière. La larve, en général éruciforme, est phytophage (mineur du cambium ou du xylème). Seule une famille (la plus évoluée) comprend des parasites d'insectes. Les Symphites sont classés en deux grands groupes : les *Orthandria* chez qui l'organe copulateur mâle n'a pas subi de torsion, et les *Strophandria* chez qui il est tordu de 180 degrés sur son axe.

Ce sous-ordre regroupe 5% des espèces d'hyménoptères décrites. Il comprend 11 familles, dont 3 importantes en agronomie :

- les *Pamphilidae* : parasites d'arbres fruitiers (Lyda du poirier) et de conifères.
- les *Tenthredinidae* : parasites des saules et peupliers.
- les *Siricidae* : digestion du xylème par symbiose avec bactéries.

Les **APOCRITES** (=hyménoptères pétiolés)

Ce sous-ordre regroupe 95% des espèces d'hyménoptères. L'abdomen et le thorax sont séparés par un étranglement. La larve apode vermiforme est peu mobile, souvent carnivore. Les Apocrites se partagent en deux grands groupes, Parasitoïdes et Aculéates, sur des critères non seulement morphologiques mais aussi biologiques.

Les familles d'ACULEATES

Les femelles des Aculéates sont pourvues d'un véritable aiguillon associé à une glande à venin. Des adaptations secondaires peuvent aboutir à l'atrophie ou la disparition de l'aiguillon chez des espèces ou dans des groupes entiers (certaines fourmis, des abeilles sociales) mais, en général, la glande venimeuse persiste. Les antennes sont courtes (au maximum 13 articles). Les ailes présentent une nervation très variable selon les familles, mais toujours bien développée sauf rares exceptions.

La super-famille des ***APOIDEA*** : les abeilles

6 familles. Corps souvent velu, trapu, de taille moyenne. Face plate et langue longue. Suture épisternale et pleures en général absents. Pattes comprimées, surtout les métatarses portérieurs, munis de brosses. Tarse antérieur sans peigne fouisseur. Dernier article du tarse avec 2 griffes et un arolium. Nombreux genres parasites et mellifères.

La super-famille des ***VESPOIDEA***

12 familles dont 9 se rencontrent en Europe. Elle comprend des espèces solitaires et sociales. Les larves sont en majorité carnivores.

La super-famille des ***CHRYSIDOIDEA***

Les *Chrysidoidea* sont des insectes non sociaux, à nervation alaire réduite, vivant en ectoparasite sur d'autres insectes. Seules les *Bethylidae*, les *Chrysididae*, les *Dryinidae* et les *Embolemidae* sont présents en Europe. Les femelles sont souvent aptères et peuvent être confondues avec des fourmis ouvrières.

Les familles de PARASITOIDES (=porte-tarière)

Ils sont en général très petit (1 à 3 mm) ; L'ovopositeur est une tarière souvent plus longue que le gastre, rétractée au repos dans celui-ci ou dépassant plus ou moins longuement son extrémité postérieure, connectée à des glandes venimeuses ; les antennes sont longues (souvent plus de seize articles), la nervation alaire réduite. Les larves entomophages, se développent aux dépens d'autres arthropodes, adultes, larves ou œufs, paralysés par le venin de la femelle. Selon les groupes, elles se comportent en ecto ou en endoparasites. La détermination des nombreuses espèces est fort délicate et seuls des spécialistes sont capables d'identifier correctement ces insectes. De plus la biologie de nombreux Parasitoïdes est imparfaitement connue.

Utilisés en lutte biologique :

- *Trichogramma maides* pond dans les œufs de la pyrale du maïs
- *Encarsia formosa* : utilisé contre l'aleurone des serres

La super-famille des ***CYNIPOIDEA***

7 familles. Corps de couleur terne et de petite taille. Antennes filiformes, droites, à 16 articles au plus. Thorax à scutellum de grande taille, de forme variée, avec ornementations diverses. Nervation alaire réduite. Patte à un seul trochanter, mais la base du fémur en forme un deuxième. L'un des segments de l'abdomen, comprimé latéralement, représente presque tout l'abdomen et recouvre les suivants. Femelle à oviscapte très long, caché dans l'abdomen. Tous endoparasites d'insectes, sauf la famille des *Cynipidae* (phytophages galligènes).

La super-famille des ***CHALCIDOIDEA***

13 familles. Abdomen non comprimé. Corps de 1 à 2 mm, souvent convexe, de couleur métallique. Antennes coudées avec un long scape. Ailes couvertes de microtriches, à nervation très réduite. Patte avec un article supplémentaire entre trochanter et fémur. Pattes intermédiaires et moyennes

souvent renflées. Tarière de la femelle insérée bien avant l'extrémité. Zoophages endoparasites souvent généralistes (idiobiosis), parfois spécialistes (koinobiosis), rarement phytophages (luzerne, cône de pin Douglas). Pollinisateurs stricts des figuiers.

La super-famille des ***ICHNEUMONOIDEA***

9 familles. Corps allongé de grande taille. Antennes non coudées en général. Ailes à nervation longitudinale complète, et nervation transversale réduite. Trochanter dédoublé. Tarière terminale, souvent longue, parfois cachée. Ectoparasites à venin ou endoparasites parfois spécialisés.

La super-famille des ***PROCTOTRYPOIDEA*** (=Serphoidea)

6 familles. Corps luisant de taille réduite. Antennes non coudées, de 8 à 15 articles, souvent de forme spéciale chez le mâle. Bouche sous la tête, très en arrière. Le pronotum atteint les tégulae. Ailes atrophiées ou à nervation très simple. Pattes assez longues. Abdomen souvent pétiolé, terminé chez la femelle par une tarière rétractile. Endoparasites en général généralistes.

1.3. LES HYMENOPTERES VENIMEUX

Parmi les hyménoptères, les **aculéates** sont des insectes piqueurs. En effet, les femelles des aculéates sont pourvues d'un véritable aiguillon associé à une glande à venin. Cet aiguillon peut être amené à disparaître lors d'adaptations secondaires chez certaines espèces , voire chez des groupes entiers (certaines fourmis, des abeilles sociales). Mais en général, la glande à venin persiste. Trois super-familles sont déterminées chez les aculéates à partir de la structure du thorax, son articulation avec le gastre, la nervation alaire, la morphologie des pièces buccales et la pilosité.

Tableau 2: Les familles d'Aculéates [8]

Superfamilles	**Chrysidoidea**	**Vespoidea**	**Apoidea**
Familles	*Plumariidae*	*Tiphiidae*	*Sphecidae*
	Scolebythidae	*Mutillidae **	*Apidae **
	Sclerogibbidae	*Sapygidae*	
	Dryinidae	*Scoliidae **	
	Embolemidae	*Bradynobaenidae*	
	*Bethylidae **	*Sierolomorphidae*	
	Chrysididae	*Rhopalosomatidae*	
		*Formicidae **	
		Pompilidae	
		Eumenidae	
		Masaridae	
		*Vespidae **	

* : les familles présente en Europe.

1.3.1. Chrysidoidea

1.3.1.1. Les Bethylidae

Ces insectes chassent des larves de Coléoptères ou de Lépidoptères, leur piqûre paralysant temporairement leurs proies.

1.3.1.2. Les Dryinidae

Les *Dryinidae* vivent en ecto ou endoparasite au dépens de cicadelles (homoptères). Leur piqûre se traduit par une paralysie temporaire de l'hôte, qui reprend rapidement son activité, portant un oeuf qui se développera aux dépens de ses tissus.

1.3.1.3. Les Emboemidae

Ils sont rares et peu connues, mais auraient le même comportement que les *Dryinidae* sur des homoptères de la famille des *Fulgoridae.*

1.3.1.4. Les Chrysididae

Ce sont des guêpes aux couleurs vives et métalliques, appelées " guêpes-coucou " car elles pondent dans le nid d'autres hyménoptères solitaires. Ce comportement est retrouvé chez d'autres familles d'Hyménoptères: chez beaucoup d'espèces, la glande à venin a disparu; d'autres pondent sur des larves de diptères déjà en pupe, leur piqûre inhibant la nymphose.

1.3.2. Vespoidea

Cette super-famille regroupe des espèces solitaires et sociales en douze familles dont neuf sont présentes en Europe. La majorité des larves sont carnivores.

1.3.2.1. Les Tiphiidae

Les insectes de cette famille (1500 espèces) nourrissent leurs larves en piquant des larves de Coléoptères, ce qui les immobilise temporairement.

1.3.2.2. Les Mutillidae

Ces guêpes-coucou pondent dans le nid de guêpes et d'abeilles solitaires. Les femelles sont généralement aptères et peuvent également être confondues avec des fourmis. Mais leur pilosité abondante et leurs couleurs caractéristiques (thorax rougeâtre, abdomen noir à taches blanches, tête noire) en permettant une reconnaissance aisée.

1.3.2.3. les Sapygidae

Ce sont des insectes non sociaux, glabres, de 6 à 10 mm, aux yeux fortement échancrés comme ceux des guêpes. Ils sont également regroupés sous le terme générique de " guêpes-coucou ". Leurs larves se comportent en prédatrices et aussi en cléptoparasite des nids d'abeilles solitaires : la femelle perfore avec son aiguillon les cellules fabriquées par l'abeille et y dépose un oeuf dans chacune; la larve de premier stade possède de fortes mandibules qui lui permettent de dévorer l'œuf de l'abeille, les stades suivants aux mandibules plus réduites se nourrissant des provisions accumulées dans la cellule par l'hôte (miel, pollen).

1.3.2.4. Les Scoliidae

(300 espèces, en majorité tropicales). Ces insectes paralysent plus ou moins parfaitement des larves de Coléoptères.

1.3.2.5. Les Masaridae et les Eumenidae (" guêpes maçonnes ", " potterwasps ")

Ces guêpes construisent des nids de terre, de boue ou de mortier.Les deux espèces se distinguent par leurs mandibules, allongées et croisées chez les Euménides, courtes et non croisées chez les Masarides; Ces dernières, fait exceptionnel chez les vespidés, nourrissent leurs larves avec un mélange de miel et de pollen. Les larves d'Euménides sont nourries avec des chenilles paralysées.

1.3.2.6. Les Pompilidae

Ce groupe, dominant dans les régions tropicales rassemble 4000 espèces d'aspects et de tailles fort variés (5 à 50 mm). Ce sont des chasseurs d'araignées. Ainsi, *Pepsis heros*, le plus grand des Hyménoptères, chasse des mygales d'Amérique du Sud. La piqûre est pratiquée près des plus gros ganglions nerveux, et est répétée plusieurs fois. Les araignées piquées restent en vie et peuvent même retrouver leur mobilité.

1.3.2.7. Les Formicidae

Ce sont des insectes vivant uniquement en société. Les femelles des fourmis possèdent un appareil à venin complet surtout défensif, plus ou moins développé selon les groupes, parfois transformé, parfois relayé par d'autres moyens de défense . Le régime alimentaire des fourmis est très varié, chez l 'adulte comme chez la larve, et très diversifié selon les espèces (carnivores, phytophages, détritivores, omnivores...) Les nids, souterrains ou aériens, sont soit creusés dans le substrat, soit construit avec des matériaux divers, terre, matières végétales.

1.3.2.8. Les Vespidae

Presque tous sociaux, ces insectes se reconnaissent aux caractères suivant: couleurs jaune et noir, taille de 10 à 15 mm, yeux fortement échancrés, mandibules courtes et robustes, ailes généralement repliées longitudinalement au repos. Les vespidés édifient des nids de forme variée, caractéristique de chaque groupe, à partir de fibres végétales que les ouvrières arrachent, triturent, imbibent de salive et transforment en véritable carton. Les adultes se nourrissent surtout de liquides sucrés, les larves sont essentiellement carnivores, nourries d'autres insectes capturés et tués par les ouvrières. Il y a trois grandes sous-familles de *Vespidae*:

1.3.2.8.1. les Stenogastrinae

Espèces des forêts tropicales humides de l'Asie du Sud-Est, dont les larves sont nourries de boulettes faites d'arthropodes broyés, mélangés au début de leur vie à une substance proche de la gelée royale des abeilles.

1.3.2.8.2. les Polistinae

Nombreuses espèces, guêpes sociales vivant en sociétés souvent énormes dans les régions chaudes du globe : tribus des *Ropaldinii* (Afrique, Asie, Australie), des *Polybinii* (Amérique du sud, Afrique), des *Polistini* (« paper wasp » des anglo-saxons, holartiques) au gastre fusiforme. Le cycle de beaucoup de *Polistinae* est pluriannuel mais celui des *Polistes* qui vivent dans les régions tempérées est toujours annuel. Les nids des *Polistinae* tropicaux ont des formes variées. Ceux des *Polistes*, petits (quelques dizaines d'alvéoles, ouvert vers le bas, en un rayon unique sans enveloppe extérieure, caractéristique des *Polistini*), sont suspendus sous les tuiles, a des branches ou des tiges sèches. Les ouvrières nourrissent abondamment les larves âgées avec des larves ou adultes d'insectes variés qu'elles tuent avec leurs mandibules. Les *Polistes* jouent ainsi un rôle de régulation des populations de ravageurs des cultures ou des forêts.

Rapport-Gratuit.com

Photo 1 : Nid de la guêpe *Polistes biglumis bimaculatus* parasité par *Polistes atrimandibularis*. Montgenèvre, 1800 mètre d'altitude, Alpes françaises.CNRS Photothèque - LORENZI M.C.

1.3.2.8.3. les Vespinae

Communes en Asie et dans la région holartique, se caractérisent par leur gastre tronqué droit à l'avant. Toutes sociales, et leurs sociétés sont annuelles et monogynes. Quatre genres : *Provespa*, *Vespa*, *Vespula* et *Dolichovespula*. Elles construisent des nids en forme de ballon, comprenant des rayons horizontaux de cellules en carton léger, reliés entre eux par des piliers, recouverts d'un manteau de plusieurs couches d'écailles de papier (9 à 10 rayons en automne, fin de la période d'activité de la société) ; une seule entrée pour l'ensemble du nid, toujours vers le bas. Le genre *Provespa* a 3 espèces seulement, nocturnes, en Malaisie, à Sumatra et Bornéo. Les trois autres, diurnes, se reconnaissent par la morphologie de la tête et par la taille. Elles sont distribuées dans tous l'hémisphères nord, l'Asie du sud-est, jusqu'à 3500 m d'altitude au Tibet et à Java, 4000 m dans l'Himalaya, leur implantation est récente en Afrique du sud, en Tasmanie, en Nouvelle-Zélande et en Australie. Dans le genre *Vespa*, les espèces sont très grandes (de 22 à plus de 30mm de long), les nids sont construits dans les cavités aériennes ou souterraines ; les *Vespa* sont des prédatrices d'abeilles et de polistes : *V. crabro* est fréquente en Europe, *V. orientalis* un peu moins ; au Japon, *V. mandarinia* (parfois plus de 40 mm), très commune, représente un fléau pour les apiculteurs. Dans le genre *Vespula*, plusieurs espèces dont *V.germanica* et *V.vulgaris*, sont compter jusqu'à plus de 10 000 adultes. Le genre *Dolichovespula* possède 6 espèces communes en Europe dont les nids sont généralement aériens.

Figure 1 : *Vespula germanica* (A) et *V. vulgaris* (B) ; *Dolichovespula sylvestris* (C) et *D. media* (D). Têtes vues de face, abdomen vus par dessus.[10]

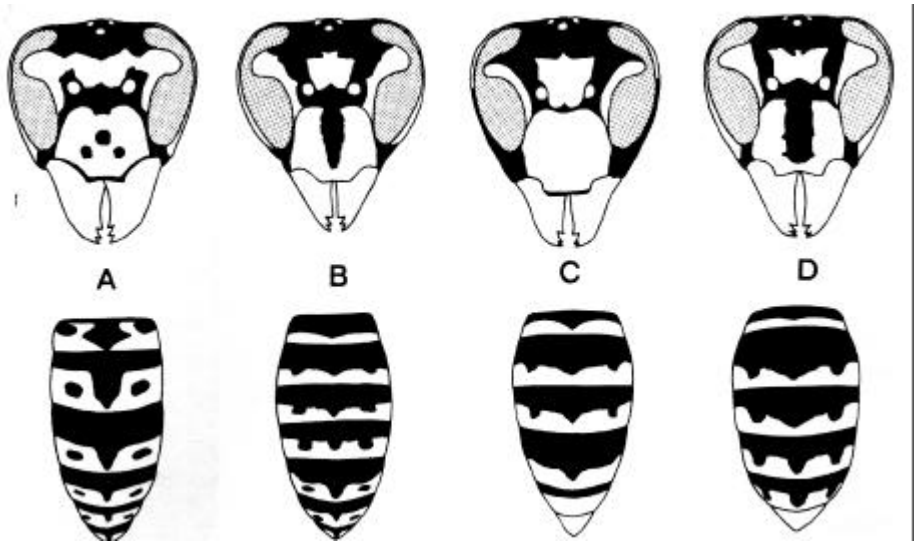


Tableau 3 : Vespinae les plus fréquemment impliquées dans l'envenimation humaine. [24]

Genre	Espèce	Répartition biogéographique
Vespa	*crabro*	Amérique du Nord, Asie, Europe
	mandarinia	Asie du Sud-est, Hymalaya
	orientalis	Balkans, Chine, Inde du Nord, Madagascar, Proche Orient, Sahara, Somalie
Vespula	*flavopilosa*	Amérique du Nord
	germanica	Afrique du Nord, Eurasie, introduite dans de nombreuses régions
	intermedia	nord de l'Amérique du Nord
	maculifrons	est de l'Amérique du Nord
	pensylvanica	ouest de l'Amérique du Nord
	vidua	sud-est de l'Amérique du Nord
	vulgaris	Amérique du Nord, Asie, Europe
Dolichovespula	*adulterina*	Caucase, Europe(sauf Angleterre), Japon
	arenaria	Amérique du Nord
	media	Asie du Nord (Japon compris), Europe (nord, centre et sud)
	norvegica	Asie du Nord (sauf Japon), Europe, nord de l'Amérique du Nord
	norvegicoides	Amérique du Nord, Asie (nord et est), nord de l'Europe
	omissa	Europe
	saxonica	Europe(sauf Angleterre), nord de l'Asie
	sylvestris	Asie, Europe, Maroc

1.3.3. Apoidea

Les *Apoidea* rassemblent, selon la classification la plus actuelle (Gauld et Bolton 1988) deux familles, *Sphecidae* et *Apidae*, toutes deux de taille importante mais de biologie fort différente.

1.3.3.1. Les Sphecidae

Ce sont tous des insectes solitaires, fréquents dans nos régions (7 700 espèces dans le monde entier). Les adultes sont floricoles, les larves carnivores, nourries d'insectes ou d'araignées paralysés. La plupart des espèces ont une proie spécifique. Ainsi les *Psen* capturent des Homoptères, les *Bembex* des Diptères, les *Philanthus* des Hyménoptères (le " philante apivore " nourrit ses larves uniquement avec des abeilles domestiques). La femelle approvisionne le nid creusé dans le sol avec des proies paralysées, mais dont les fonctions végétatives ne sont pas altérées. Ainsi, les proies restent-elles en vie durant plusieurs semaines.

Rapport-gratuit.com
LE NUMÉRO 1 MONDIAL DES MÉMOIRES

1.3.3.2. Les Apidae

Cette sous-famille regroupe 20 000 espèces dans le monde entier et comprend de nombreux Hyménoptères solitaires (*Colletes*, *Osmia*, *Andrena*, etc., Megachile, Anthophores, Xylocopes) et des insectes sociaux, les *Halictinae* (espèces solitaires, sub ou eusociales) et les *Apinae* et les *Bombinae* (espèces toutes sociales). Les *Bombinae*, avec les seuls genres *Bombus* et *Psythurus*, parasite du précédent, comprennent près de 400 espèces, difficiles à déterminer. Ce sont des pollinisateurs importants pour l'agricultures, dont le cycle est annuel comme celui des *Vespinae*. Les *Apinae* sont regroupées en deux tribus, les *Meliponni* (espèce tropicale non piqueuse) et les *Apini* (toutes classées dans le genre *Apis*). Ce sont les abeilles domestiques à cycle pluriannuel . Chez tous les *Apidae*, qu'ils soient sociaux ou solitaires, la fonction venimeuse est exclusivement défensive. *Bombinae* et *Apinae* construisent des nids de cire, produit sécrété par les glandes cirières abdominales des ouvrières, et en résine. Les autres espèces utilisent divers matériaux pour construire les cellules dans lesquelles elles pondent.

Tableau 4 : Diverses sous-espèces d'*Apis mellifera* et leurs principaux caractères. [10]

Sous-espèce	**Distribution géographique**	**Principaux caractères distinctifs**
A. mellifera mellifera	Europe centrale et de l'est France	brun noir, assez grande, assez agressive, développement annuel plutôt lent
A. m. ligustica	Italie	couleur dorée, peu agressive
A. m. carnica	Autriche, Italie, Yougoslavie	la plus grande, très peu agressive, bonne productrice de miel, très appréciée des apiculteurs d'où sa dispersion dans toute l'Europe
A. m. cypria	île de Chypre	très agressive
A. m. caucasica	Caucase	se caractérise par de longs poils gris et une langue particulièrement longue (jusqu'à 7 mm), peu agressive
A. m. adansoni	centre de l'Afrique, introduite au Brésil	peu agressive dans sa région d'origine , en Amérique du Sud surnommée " abeille tueuse "

Photo 2 : Abeilles à la sortie du nid. Forêt tropicale du Gabon**.** CNRS Photothèque - DEVEZ Alain R.

2. MECANISME D'ACTION DE L'ENVENIMATION. [1,3,10,14,23,27,33]

2.1. L'APPAREIL VENIMEUX, UN ORGANE COMPLEXE

Les Hyménoptères ont un ovipositeur de type archaïque, vestige d'appendices portés par les ultimes segments abdominaux . Pour de nombreuse espèces primitives, l'ovipositeur permet d'introduire les œufs dans un substrat capable d'assurer leur développement.
A des stades plus avancés dans l'évolution, les glandes accessoires qui servaient à l'émission des œufs, se modifièrent pour permettre une transformation du substrat de ponte, facilitant la croissance larvaire . On peut ainsi supputer que l'appareil vulnérant des Apocrites, proviendrait de l'évolution des glandes accessoires, orientées vers la sécrétion de venins paralysant la proie tout en la maintenant vivante, afin d'assurer à la larve une nourriture fraîche et constante durant son développement.
Ainsi, l'ovipositeur possède une double fonction dans le groupe des parasitoïdes : celle d'injection du venin et de dépôt des œufs, tandis que chez les Aculéates, cette dernière fonction est totalement abandonnée . L'émission des œufs se fait désormais par un orifice ventral antérieur au dard.

Ceci est la théorie classique, elle est fondée sur des études anatomiques et des observations fonctionnelles d'entomologistes du XIX° siècle ; malgré le fait que les femelles, portent à la fois un système reproductif complet et un appareil à venin.

Parmi les protéines présentent dans le venin, la famille de protéines de l'antigène 5 est reliée à une protéine de l'épididyme androgène dépendante ; les hyaluronidases sont fortement liées à la hyaluronidase du sperme ; la phosphatase acide est de type prostatique, et la protéase de venin de bourdon est proche de l'acrosine.
Ces preuves structurelles suggèrent fortement que l'appareil à venin est dérivé du système génital mâle plutôt que femelle. Les hyménoptères mâles sont produits par des œufs non fertilisés, haploïdes, alors que les ouvrières et la reines sont le produits d'œufs fertilisés, diploïdes. Comme il n'y a pas de système à chromosome Y, les ouvrières et les reines portent tous le génome male. Les venins alors excrétés sont très complexes, et leurs effets peuvent entraîner jusqu'à la mort de gros invertébrés et causer de très graves dommages chez les vertébrés. L'appareil vulnérant, suivant les espèces, devient alors aussi bien un moyen de défense de l'individu ou de son groupe, qu'un moyen d'attaque pour la chasse.

2.2. L'APPAREIL VENIMEUX UN ORGANE COMPLEXE

2.2.1. Une architecture commune

Morphologie de l'appareil vulnérant : l'appareil est constitué par trois paires de valves, ventrales, dorsales et médianes qui dépendent des segment abdominaux 8 et 9. Des pièces paires appelées valvifères , permettent leur articulation vis à vis des sternites . Les valves médianes sont soudées pour former une gaine ventralement ouverte qui contient les valves ventrales .Cette gaine, formant souvent un bulbe à sa base et un tube creux à l'autre extrémité, possède deux encoches longitudinales dans lesquelles viennent s'insérer les valves ventrales qui peuvent ainsi coulisser parallèlement à la gaine qui les maintient . Les valves dorsales, plus souples, recouvrent les autres paires et arborent souvent des poils sensoriels (l'aiguillon est ainsi très sensible puisque très riche en récepteurs sensoriels) .
L'aiguillon, suivant les espèces, peut varier énormément : il peut être en forme de spatule à sa base ou à son extrémité, il peut rester rétracter dans l'abdomen au repos (comme pour la plupart des Aculéates) ou être bien visible, il peut porter des barbelures (comme chez de nombreuses espèces piqueuses) ce qui rend parfois le retrait du dard difficile pour l'insecte, voir impossible comme pour *Apis* dans les tissus des mammifères . Il existe un petit sclérite, la furcula, qui est impliqué dans les mouvements de l'aiguillon.

Tableau 5 : l'appareil vulnérant des Hyménoptères.[10]

Segment abdominal 8 : Valvifères I (=plaques triangulaires)	Valves I (=ventrales)	Lame de la « scie » des Symphytes Stylets de la tarière des Parasitoïdes Lancettes de l'aiguillon des Aculéates
Segment abdominal 9 : Valvifères II (=plaques oblongues)	Valves II soudées (=médianes)	Etui barbelé (« scie » des Symphytes) Etui perforant (tarière des Parasitoïdes Bulbes et stylet (l'aiguillon des Aculéates)
Valvifères III (=plaques carrées)	Valves III (=dorsales)	Gonostyles (Symphytes) Fourreau (Parasitoïdes) Palpes (Aculéates)

Morphologie des glandes : on peut observer deux glandes, qui prennent naissance à la base du sternite 9: une glande acide ou venimeuse, dorsale, qui débouche dans un réservoir situé à la base de l'aiguillon ; une glande alcaline ou de Dufour, plus discrète, ventrale, qui débouche à la base de l'appareil vulnérant . On peut parfois observer la présence d'une troisième glande tubulaire chez certaines espèces .

Figure.2: Vue latérale gauche de l’appareil venimeux d'*Apis mellifera*. [23]

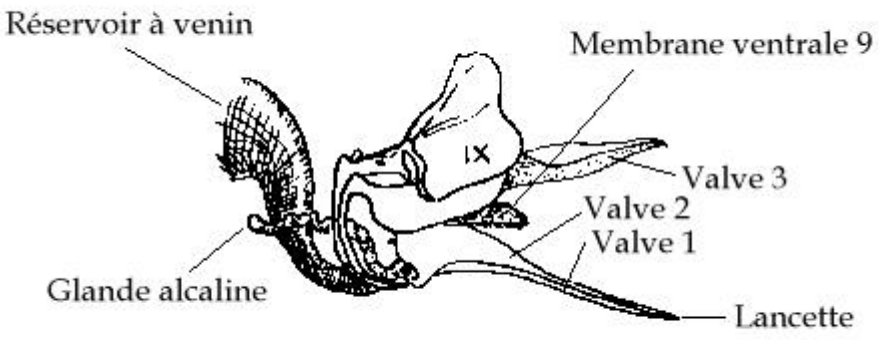
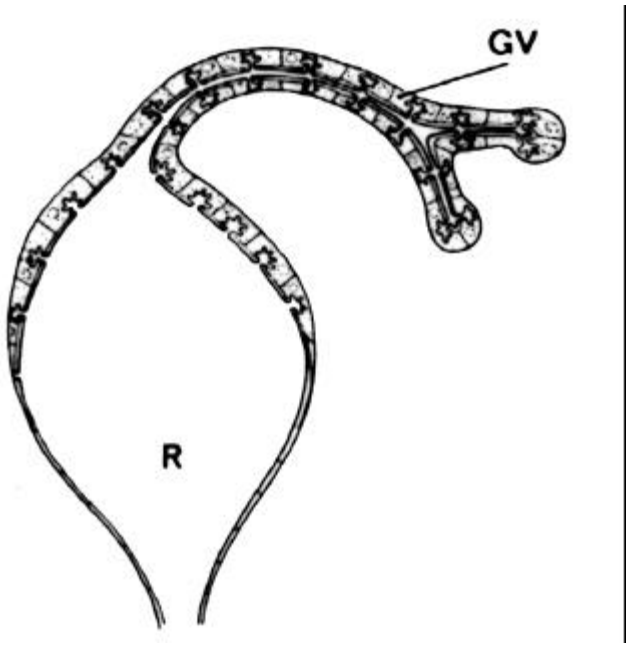
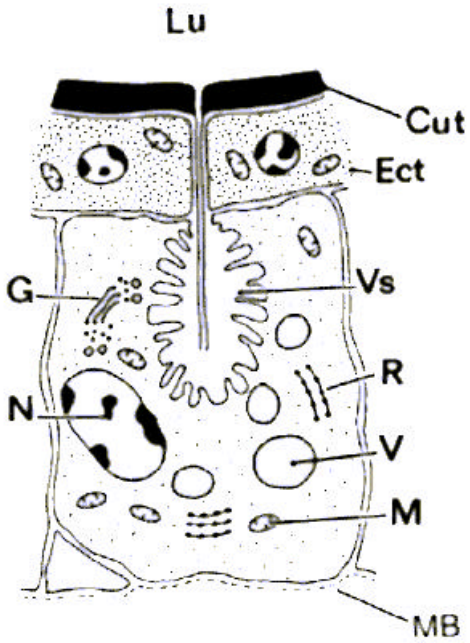


Figure 3 : distribution des cellules sécrétrices dans la glande et le réservoir à venin de l’abeille domestique, schéma d’une coupe longitudinale. Gv glande à venin ; R réservoir. [27]



Ultrastructure: La lumière de la glande est tapissée de cuticule, sous laquelle on observe une première couche de cellules sécrétrices de l'ectoderme, et dans laquelle s'insèrent des canalicules permettant l'évacuation du venin dans la lumière de la glande. A l'extrémité de chaque canalicule se trouve une cellule sécrétrice riche en microvillosités et en vésicules de tailles diverses.

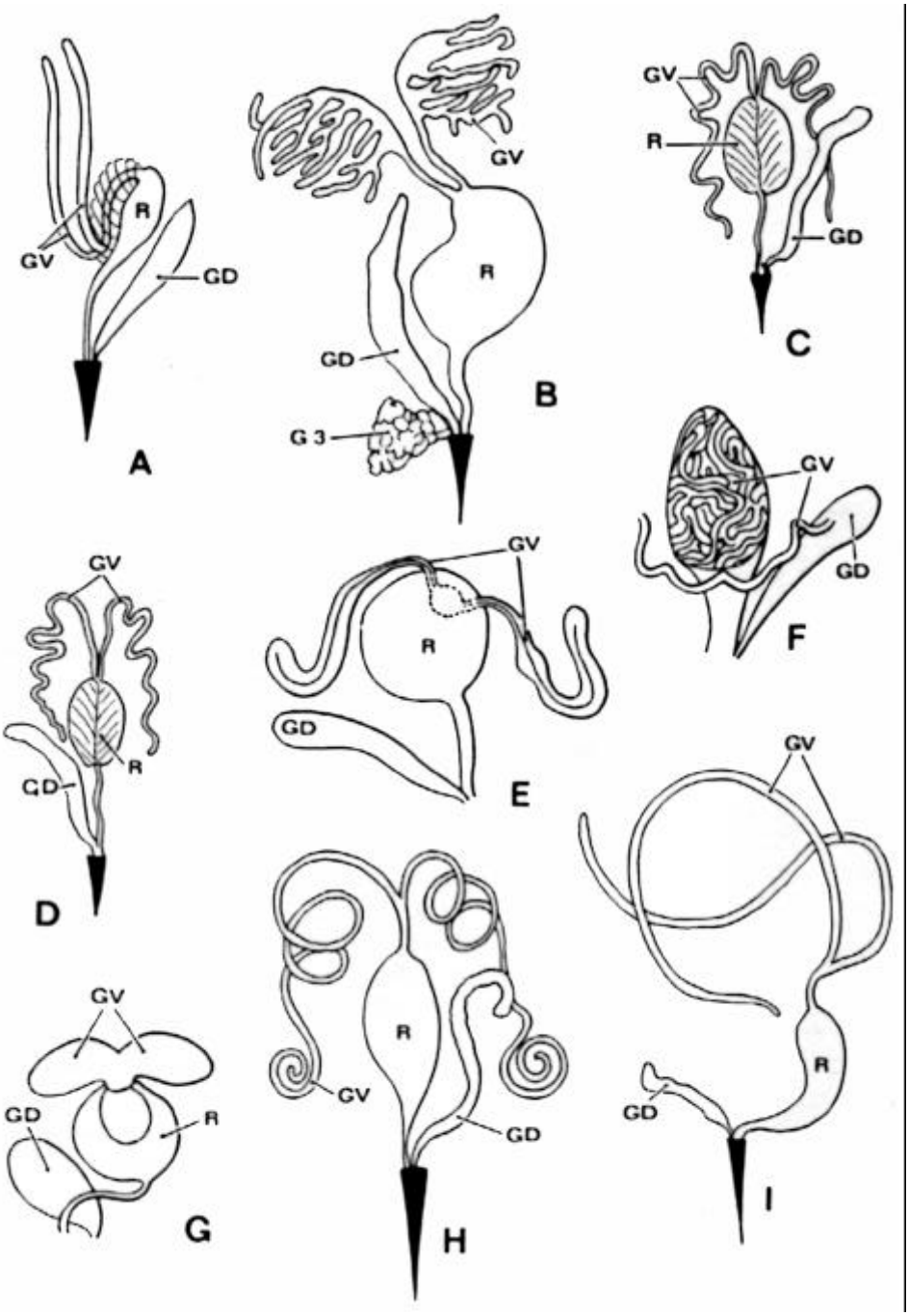
Figure 4 : parois de la glande venimeuse en coupe. Cut cuticule; Ect ectoderme; G appareil de Golgi; Lu lumière de la glande; M mitochondrie; MB membrane basale; N noyau; R réticulum endoplasmique; VS vésicule sécrétrice et ses microvillosités; V vacuole. [1]



2.2.2. Et quelques spécificités

La morphologie de l'aiguillon est semblable à celle décrite ci-dessus dans l'ensemble du groupe. Les lancettes portent toujours des barbules, mais en général très petites sauf chez les *Apidae*, chez lesquelles elles sont particulièrement développée. Le stylet est très nettement renflé à sa base, et se prolonge en fine gouttière dont dépassent les lancettes. Les valves dorsales, allongées, recouvrent l'aiguillon en position de repos. La forme du réservoir est variable, il peut même faire défaut chez les Sphégiens.

Figure 5 : glande venimeuse et son réservoir chez divers hyménoptères aculéates. A *Megascolia flavifrons* (Scoliidae) ; B *Philanthus coronatus* (Sphecidae) ; C *Vespula germanica* (Vespinae) ; *Polistes gallicus* (Polistinae) ; E Formicidae Myrmicinae ; F Formicidae Formicinae ; G Formicidae Dolichoderinae ; H *Bombus muscorum* (Apidae) ; I *Apis mellifera* (Apidae). R réservoir ; GD glande de Dufour ; GV glande venimeuse, G3 troisième glande des Sphégiens.[10]



2.3. LA PIQURE ET SES CONSEQUENCES

Les *Vespidae* sont régulièrement impliquées dans des accidents d'envenimation graves. Une piqûre isolée est généralement sans suite, et reste le fait des ouvrières, les femelles reproductrices étant rares dans la nature hors des nids.

2.3.1. Les causes

La piqûre par un *Vespidae*, peut être le fait d'une réaction de défense de l'individu isolé ou de la communauté, provoqué par un dérangement plus ou moins important. l'abeille pique dans des circonstances bien déterminée : odeurs, couleurs, risque des apiculteurs lorsqu'ils ouvrent une ruche. Les animaux, excepté l'ours dont la fourrure épaisse le protège lorsqu'il pille les ruches, peuvent subir aussi ces accidents lorsqu'ils vagabondent trop près des ruches, de même, lorsqu'ils sont au travail, l'odeur de la sueur excite les abeilles ; les chevaux en sont les premières victimes. Les hyménoptères sont particulièrement dangereux par temps orageux, ou après de fortes pluies, mais l'envenimation peut être aussi et surtout un moyen de chasse pour l'insecte.

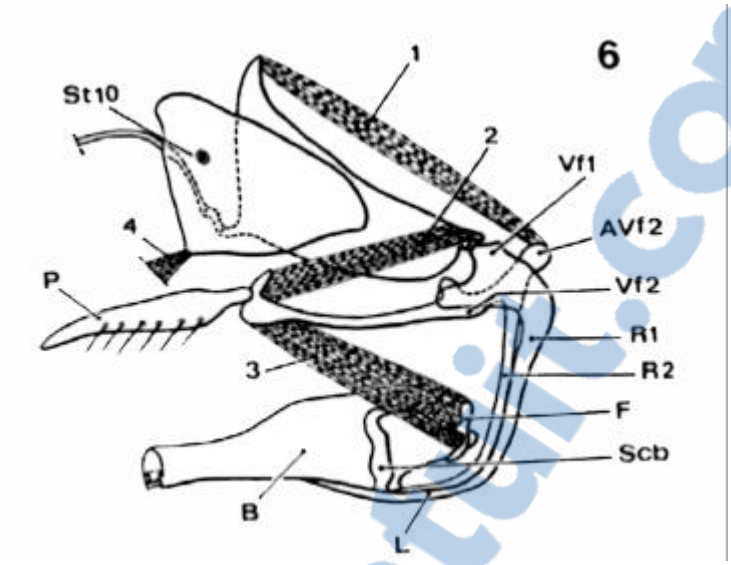
2.3.2. Mécanisme

Lorsque la guêpe s'approche suffisamment près de sa victime, elle procède à la pénétration de l'aiguillon dans le tégument, suivant un mouvement particulier mis en évidence dans le schéma descriptif suivant.

Figure 6 : Mouvement de l'aiguillon d'une guêpe lors de la piqûre.[1]

Le système musculaire permettant les mouvements de l'aiguillon est très développé chez les Aculéates. Il est constitué de muscles protracteurs et rétracteurs qui sont insérés sur les sclérites de l'aiguillon. Lorsque celui-ci est introduit dans la victime, ces mêmes muscles induisent des mouvements de pompage entraînant alternativement l'aspiration du venin à partir du réservoir de la glande venimeuse, et son injection dans le canal des deux lancettes et dans la gouttière du stylet.

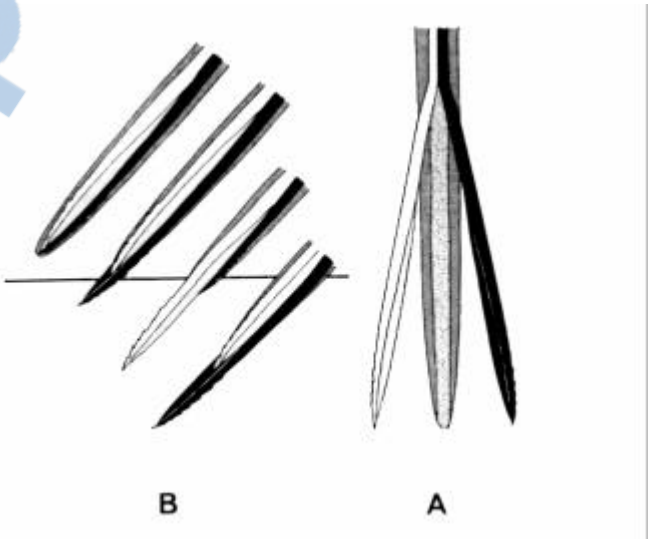
Figure 7 : muscles de l'aiguillon chez *Solenopsis saevissima-richteri*. 1 extenseur et 2 adducteur des lancettes ; 3 fléchisseur du bulbe et du stylet ; 4 dépresseur de la plaque portant le dernier stigmate ; Avf2 apophyse du valvifère 2 (Vf2) ; B bulbe de l'aiguillon ; F furcula ; L lancette et P palpe de l'aiguillon ; R1, R2 rami ; Scb sclérite en bras de levier ; st10 dernier stigmate respiratoire du gastre ; Vf1, Vf2 valvifères.[3]



C'est par un mouvement de va-et vient des lancettes et du stylet que ce transit du venin est réalisé. Le schéma suivant, permet de visualiser le rôle et la dynamique des lancettes et du stylet dans la pénétration du dards de la guêpe dans le tégument.

Figure 8 : mouvement des lancettes par rapport au stylet [14]

Figure 9 :l'aiguillon d'une guêpe. A stylet et lancettes; B pénétration de l'aiguillon dans la peau [14]



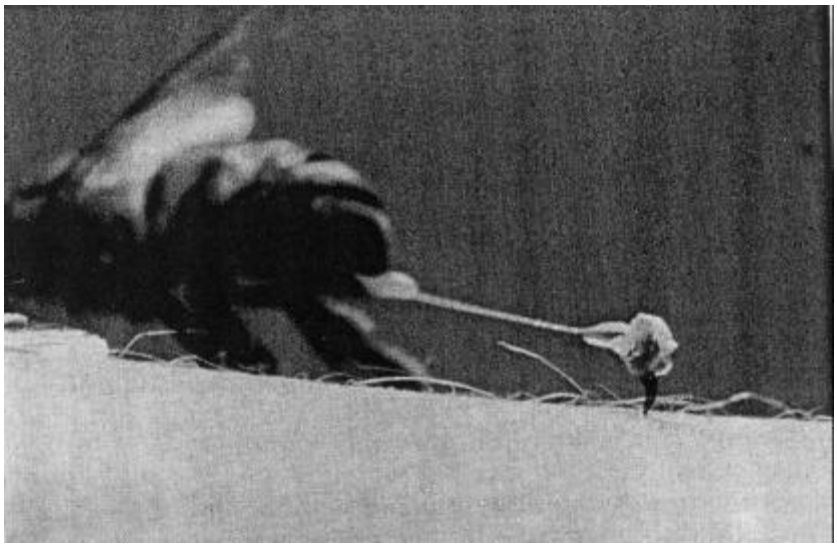
Rapport-Gratuit.com

2.3.3. Ses conséquences

2.3.3.1. Chez l'hyménoptère piqueur

Les conséquences sont différentes selon l'espèce en question, chez les abeilles et en particulier les ouvrières, l'appareil venimeux possède une série de particularités : les muscles qui empêchent la perte de l'appareil, sont très réduits chez l'abeille et constituent un point de rupture ; les barbelures du dard des ouvrières sont nombreuses et très fortes. Dans le tégument d'un insecte, le dard ressort sans problème, mais dans le cas de la peau d' un vertébré, l'ancrage de l'appareil est plus fort que le point rupture. Lorsque l'insecte reprend son vol, il laisse l'aiguillon, les glandes à venin et parfois une partie de l'intestin ce qui entraîne la mort de l'abeille : c'est l'autotomie, l'appareil venimeux continue à se contracter pendant une vingtaine de minutes en injectant la totalité du venin présent dans les glandes. De plus,, des substances odorantes d'alarme marquent le point de la piqûre, ce qui augmente le nombre et l'agressivité des attaquants. L'attaque d'un grand vertébré met en danger la survivance de la colonie et la mort d'un petit nombre d'abeille n'est pas significative pour celle-ci. Chez les autres hyménoptères, les lancettes portent des barbules beaucoup plus petites, ils peuvent retirer leur dard sans dommage de la peau des mammifères . ils ne subissent pas le phénomène d'autotomie.

Photo 3 : abeille ouvrière piquant la peau d'un humain et montrant le phénomène d'autotomie.[33]



2.3.3.2. Chez la victime

Les suites d'une piqûre d'hyménoptère sont généralement sans conséquences. Le retrait du dard et le nettoyage de la plaie sont suffisants. Cependant, on peut observer rarement des réactions extrêmement fortes, nécessitant des interventions médicales rapides On constate deux sortes de réactions: les réactions allergiques et les réactions aux toxiques. Pour les premières, des piqûres isolées mais répétées dans le temps sensibilisent le sujet. Une seule piqûre peut par la suite déclencher des réactions allergiques parfois graves. En ce qui concerne les risques d'intoxication, ils peuvent apparaître à la suite de plusieurs piqûres, en entraînant généralement un gonflement de la région piquée avec une légère inflammation. L'injection du venin est rapide, 90% l'est dans les 20 secondes, la totalité avant la minute. Le venin des *Vespidae* serait plus toxique que celui des *Apidae*, en raison de la présence de kinines; il présente une activité hémolytique plus importante.

Chapitre 2 LES VENINS D'HYMENOPTERE

1. COMPOSITION DES VENINS D'HYMENOPTERE. [2,4,6,10,15,17,22,23,28,34]

1.1. GENERALITE

Les venins d'hyménoptères sont des mélanges complexes de protéines toxiques, d'enzymes, d'amines biogènes et de différentes molécules de concentration variable qui sont issues des voies métaboliques ou, de contamination du venin. Les frelons, contrairement aux autres hyménoptères ont tendance à aspirer le venin dans leurs segment abdominaux avant de le « recracher » plutôt que de l'injecter. Le venin est un mélange complexe au sein duquel on a identifié plus de 40 composants représentant 98% de la matière sèche.

Ces venins ont des cibles diverses: ils peuvent affecter le métabolisme, le système endocrinien ou le système nerveux. Chez les Parasitoïdes, les compositions chimiques des différents venins ne sont pas encore totalement élucidées, tandis que chez les Aculéates, à l'exception des fourmis, les données sont importantes et les études approfondies.

La présence de certains composés particuliers permettent d'établir une distinction nette entre les venins d'abeille et ceux des *Vespidae* d'une part, et entre ceux des derniers d'autre part.

Tableau 6: Principaux composés actifs identifiés dans le venin d'abeille, de guêpe, de frelon et de poliste.[2,10,28]

type de corps	composé	abeille	guêpe	frelon	poliste
amines biogènes	histamine	+	+	+	+
	sérotonine	-	+	+	+
	tyranine	-	-	+	+
	dopamine	+	+	+	+
	noradrénaline	+	+	+	-
	adrénaline	-	+	+	-
	acétylcholine	-	-	+	-
	GABA	+	-	-	-
enzymes	*phospholipases* A_2	+	+	+	+
	Phospholipase A_1B	-	+	+	+
	hyaluronidase	+	+	+	+
	phosphatases acides	+	+	+	-?
	estérases	+	+	+	+
	cholinestérase	-	+	-	-
	Protéases	+	+	+	?
	Lipases	+	+	+	?
	Glucidases	+	+	+	?
	Histidine décarboxylase	-	+	-	-
	N-gly-pro-aryl amidase	+	+	+	

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

type de corps	composé	abeille	guêpe	frelon	poliste
enzymes (suite)	ADNase	-	-	+	+
	Inhibiteur de cholinestérase	-	-	+	-
autres protéines et peptides	*mellitine*	+	-	-	-
	apamine	+	-	-	-
	MCD-peptide	+	-	-	-
	sécapine	+	-	-	-
	tertiapine	+	-	-	-
	inhibiteur de protéase	+	-	-	-
	procamines A et B	+	?	+	?
	mastoparans	-	+	+	+
	antigène 5	-	+	+	?
	kinine	-	+	+	+
	mandaratoxine	-	-	+	-
	Ves-CPs	-	?	+	?

En *italique* : allergènes répertoriés par l'Allergen Nomenclature Subcomittee en 1997.
MCD-peptide : peptide dégranulant les mastocytes.

1.2. LES DIFFERENTS COMPOSANTS

1.2.1. Des amines biogènes

Elles sont représentées par l'histamine, présente dans tous les venins, ainsi que par des catécholamines. L'histamine est l'amine biogène majoritaire chez l'abeille, alors que l'on trouve chez les *Vespidae* on trouve de plus de la serotonie ou de l'acétyl-choline. En quantité relativement faible, de 217.4 ± 9.8 µg/ml chez l'abeille à 251.8 ± 7.9 µg/ml chez les guêpes. Les effets de l'histamine sont une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une bronchoconstriction, une sécrétion de mucus, de la douleur, un prurit et une augmentation de la libération de norépinéphrine par les récepteurs adrénergiques.

1.2.2. Des peptides spécifiques

1.2.2.1. La mellitine

Peptide de 26 acides aminés, l'un des principaux composants toxiques du venin d'abeille (absente chez les autres hyménoptères). Elle représente entre 40% et 50% du poids du venin d'*Apis mellifera*. Aux concentrations élevées à modérée, elle se présente sous la forme de tétramère qui peut être immunogène et allergénique. Elle possède une activité hémolytique, par atteinte des phospholipides membranaires et potentialisation de l'action des phospholipases A2, un effet hypotenseur par vasodilatation capillaire et une action histamino libératrice. Elle joue aussi le rôle de canaux ioniques en interférant avec le calcium intracellulaire par interaction avec la calmoduline. C'est le mieux connu des composants du venin, le type même des polypeptides ayant une activité cytolytique. D'autres venins contiennent aussi des peptides modulateurs qui interagissent avec les

ions, les membranes et la calmoduline, mais aucun ne peut s'agréger ou être allergénique. Ces peptides s'appellent dans le venins des *Bombus*, bombolitine, ceux des venins de *Vespidae* comprennent la crabroline, les mastoparans, les vespulakinines, les vespakinines et les polistikinines.

Figure 10 : Composition de la mellitine.[23]

HOOC-Lys-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Sor-Try-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Glu-NH2

1.2.2.2. L'apamine

Peptide de 18 acides aminés, présente en faible quantité dans le venin (2 % environ), c'est un neurotoxique capable de franchir la barrière hémato-méningée, stimulant du système nerveux central et périphérique. Chez la souris, après injection intramusculaire ou intraveineuse, l'animal présente un certain stade d'immobilité pendant 5 à 15 minutes, puis apparaissent une hyper mobilité et des contractions cloniques. L'animal meurt par lésion des centres nerveux de coordination respiratoire.

DL50 souris = 4 mg/kg

DL50 rat = 2 mg/kg

Figure 11 : Composition de l'apamine.[23]

HOOC-Cys-Asn-Cys-Lys-Ala-Pro-Glu-Thy-Ala-Leu-Cys-NH2

S S

| |

S S

Hooc-Ala-Arg-Arg-Cys-Gln-His-NH2

1.2.2.3. Le peptide-MCD et les mastoparans

En 1968, Breithaupt et Habermann purifient et identifient un des composant de la fraction proteique « FO », apparaissant à l'électrophorèse sur gel de filtration (Cephadex G50) comme trois pics avant, avec et après celui de la mellitine. Il s'agit du Mast cell degranulating peptide, découvert par Fredholm en 1966. Le peptide-MCD est présent chez l'abeilles, les mastoparans représentant son homologue chez les *Vespidae*. Ce sont des hitamino libérateurs puissants augmentant la perméabilité vasculaire et ce sont des modificateurs spécifiques de l'activité de la phospholipase.

Figure 12 : composition du peptide MCD.[23]

HOOC-Ile-Lys-Cys-Asn-Cys-Lys-Lys-Arg-His-Val-Ile-Lys-Pro-His-Ile-Cys-Arg-Lys-Ile-Cys-Gly-Lys-Asn-NH2

1.2.2.4. L'antigène 5

En 1978, King et al. décrivèrent l'isolement d'une protéine d'environs 23kDa de poids moléculaire des venins de *Dolichovespula maculata*, *Dolichovespula arenaria*, et de *Vespula vulgaris*, qu'ils nommèrent antigène 5. Cette protéine appartient à la même famille que les neurotoxines présynaptiques des invertébrés isolées du venin de *Vespa mandarina*. L'antigène 5 a été isolé chez trois espèces de *Polistes* nord-américains, sept espèces du *Vespula* et *Vespa crabro*. Chez les *Polistes*, la protéine est identique de 92.7% à 98.5% ; chez les cinq espèces de guêpe du groupe de *Vespula vulgaris*, elle l'est de 93.1% à 98.0% entre celle du groupe mais seulement de 70.6% à 71.5% avec l'antigène 5 provenant de *Vespula squamosa*, et de 73.0% à 74.5% avec celui de *Vespula vidua* ; l'antigène 5 de *Vespula squamosa* et de *Vespula vidua* sont, quant à eux identiques à 80.5%. De même l'antigène 5 des frelons du genre *Dolichovespula* se montre identique de 76.0% à 85.1% selon les espèces et de 66.3% à 72.1% avec l'antigène 5 de *Vespa crabro*.

L'antigène 5 des *Vespula* est identique de 63% à 73% à celui des *Dolichovespula*, de 65% à 72% avec celui des *Vespa* et enfin il est identique de57% à 62% avec celui des *Polistes*. Ces résultats reflètent bien le haut degré de réactions immunologiques croisées entre les venins des différents *Vespidae*. Les séquences protéiques de l'antigène 5 sont rattachées à deux groupes de protéines : un issu du monde végétal, l'autre du monde animal. Ce dernier comporte une glycoprotéine de couverture du sperme, androgène dépendante.

1.2.2.5. Les kinines

Elles ne sont présentes que chez les *Vespidae*, elles présentent toutes dans leur molécule la séquence de la bradykinine.

1.2.3. Des enzymes variées

1.2.3.1. Phospholipase A_2

La principale protéine du venin d'abeille est une phospholipase d'un poids moléculaire de 16kDa qui attaque les phospholipides membranaires. La phospholipase A_2 catalyse la déacylation des phospholipides en position 2, libérant des lysophosphoglycérides et des acides gras à longue chaîne, et modifiant ainsi la perméabilité membranaire. La phospholipase A_2 de *Bombus pensylvanicus* est composée de 136 acides aminés, N-glycosylé en position 16. La phospholipase A_2 des bourdons et des abeilles sont identique à 53.7%, avec de plus 33% de résidus qui ne diffèrent que par une seule base. Les 64 premiers résidus présentent 72% d'identité, expliquant le haut degré de réactions immunologiques croisées entre les venins d'abeille et de bourdon. Cette phospholipase A_2 est présente chez toutes les espèces mais possède une activité propre, l'agelotoxine de la guêpe tropical *Agelaia pallipes pallipes* par exemple, présente une activité phospholipase A_2 moindre que celle d'*Apis mellifera* ou que l'hornetine de *Vespa basalis* ; mais par ailleurs elle se révèle une hémolysine directe puissante, son activité hémolytique directe est 200 fois plus forte que la polybitoxine de *Polistes paulista*, 740 fois celle de la phospholipase A_2 d'*Apis mellifera.*
Les phospholipases du venin d'abeille appartiennent à la même famille que la phospholipase A_2 de nombreux vertèbrés retrouvées dans le venin, les cellules ou le système digestif. La figure suivante montre la comparaison des phospholipases A_2 de *Bombus pensylvanicus* et du monstre Gilla (*Heloderma suspectum*). Les molécules montrent 38% d'identité avec conservation de toutes les cysteines, 22 des 38 premiers résidus étant identique.

Figure 13 : Comparaison de séquences des phospholipases du bourdon *Bombus pennsylvanicus* et *Heloderma suspectum*. Les deux points indiquent les résidus identiques, les simples points les résidus ne différant que par une seule base (substitution conservative). Les tirets représentent les insertions effectuées pour maximiser les alignements.[15]

```
                    10          20          30          40          50          60
Bom p PLA   IIYPGTLWCGNGNIANGTNELGLWKETDACCRTHDMCPDIIEAHGSKHGLTNPADYTRLN
            .:  :::: ::::. :: :. .  ..::    : .::  ::: . ::  :  . :.:  . ::: . :       :    .
Gila PLA    FIMPGTLWCGAGNAASDYSQLGTEKDTDMCCRDHDHCENWISALEYKHGMRNYYPSTISH
                  10          20          30          40          50          60

                    70          80          90                 100         110         120
Bom p PLA   CECDEEFRHCLHNSGDAVSAAFVGRTYFTILGTQCFRLDYPIVKCKVKSTILRECKEYEF
            :.: : ..::  ::  .   : .  .: . .:: .::: ..:  . .::  :.       :        : ::  :
Gila PLA    CDCDNQFRSCLMKLKDG-TADYVQTYFNVLKIPCFELEEGEG-CVDWNFWL-ECTESKI
                  70          80          90         100         110

                  130
Bom p PLA   DTNAPQKYQWFDVLSY
                :
Gila  PLA   MPVAKLVSAAPYQAQAET
                    130
```

1.2.3.2. PhospholipaseA$_1$B

Le venin des *Vespidae* contient une phospholipase d'un poids moléculaire de 34kDa. Cette phospholipase n'a pas de réaction croisée, du point de vue immunologique, avec la phospholipase des abeilles et elle scinde les acides gras en position 1 des phospholipides membranaires suivie par le clivage de l'acides gras en position 2 (lysophospholipase). Cette enzyme appartient à la fois à la famille des lipoproteines lipases et à celle des phospholipases A2, avec un important point commun entre les phospholipases du venin de *Vespidae* et les lipoprotéine lipase en la présence d'un groupement labile acide aspartique-proline en position 165 pour l'un et 210 pour l'autre. la figure suivante montre la comparaison de séquence de la phospholipase de *Vespula maculifrons* avec la lipoprotéine lipase de souris (*Mus musculus*). Tous les isozymes des différents *Vespidae* sont très proches : les deux isozymes du venin de *Dolichovespula maculata* présentent 66.7% d'identité, ce qui est comparable aux différence trouvées entre les isozymes du venin de *Dolichovespula maculata* isozymes du venin de *Dolichovespula maculata* et la phospholipase du venin de *Vespula maculifrons*, 68.3% et 58.7%, ou la phospholipase de *Vespa crabro*, 75.7% et 65.7%. La phospholipase de *Vespula maculifrons* est identique à 71.0% à celle de *Vespa crabro*, identique à 70.4% à celle de *Vespula squamosa*, et identique à 95.3% aux 257 premiers résidus de celle de *Vespula vulgaris*.

Figure 14 : Comparaison de séquences de la phospholipase de venin de *Vespula maculifrons* [71] et de la lipoprotéines lipase de souris [73]. Les deux points indiquent les résidus identiques, les simples points les résidus ne différant que par une seule base (substitution conservative). Les tirets représentent les insertions effectuées pour maximiser les alignements.[15]

```
                    10        20        30        40        50
Ves m 1     GPKCPFNSDTVSII IETRENRNRDLYTLQTLQNHPEFKKKT—ITRPVV FITHGFTSSAS
                 : . ... . ...  .    .:  :. .  :  .  .   . .. ...  ..   .. :  . ::.: ::... . .
Mouse LPL   SKIFPWSPEDIDTRFLLYTNENPNNYQI  ISATDPATINASNFQLDRKTRFIIHGFIDKGE
                 60        70        80        90        100       110

            60        70        80        90        100       110
Ves m 1     EKNFINLA   KALVDKDNYMVIS IDWQTAACTNEYPGLKYAYYPTAASNTRLVGQYIATITQ
             :    ..  .    :  .  .  .  .     :. .:: .  ..    .: :.   . :.            ::. :: .  :: ..:
Mouse LPL   EGWLLDMCKKMFQVEKVNCICVDWKRGS-RTEYTQASYN - - - - - - - TRVVGAEIAFLVQ
                 120       130       140       150                 160

            120       130       140       150       160       170
Ves m 1     KLVKDYKISMANIRLIGHSLGAHVSGFAGKRVQELKLGKYSEIIGLDPARPSFDSN HCSE
              :  . .    :  .:..::: :: :: .: :. :  : :. :. . .  . .: .    :.::: ::  :.: ..  .  .
Mouse LPL   VLSTEMGYSPENVHLIGHSLGSHVAGEAGRRLEG- HVGR- - -  ITGLDPAEPCFQGLPEEV
                170       180       190       200                 210       220

            180       190                 200       210       220       230
Ves m 1     RLCETDAEYVQI IHT- - - - - SNYL- -  GTEK  ILGTVDFYMNNGKNNPGCGRFFSEVCSHTR
             ::   .::   .: .. :::          ::    :. ..: .:  . :: .   :. :: .  :::   .
Mouse LPL   RLDPSDAMFVDVIHTDSAPI IPYLGFGMSQKVGHLDFF P NGGKE  IPGCQKNILSTIVDIN
                 230       240       250       260       270       280

                 240       250       260       270       280       290
Ves m 1     AVIYMAECIKHECCLIGIPRSKSSQPISRCTKQECVCVGLNAKKYPSRGSFYVPVESTAP

Mouse LPL   GIWEGTRNFAACNHLRSYKYYASSILNPDGFLGYPCSSYEKFQHNDCFPCPEQGCPKMGH
                 290       300       310       320       330       340

                 300
Ves m 1     FCNNKGKII

Mouse LPL   YADQFEGKT
                 350
```

1.2.3.3. Hyaluronidase

Les venins des *Apidae* et des *Vespidae* contiennent une hyaluronidase, d'un poids moléculaire de 42kDa. Chez *Apis mellifera*, l'enzyme est composée de 350 acides aminés et elle en compte 331 chez *Dolichovespula maculata* et les séquences sont identiques à 55.3%. la région N-terminale est relativement proche selon les espèces, ce qui explique un grand nombre de réactions croisée, du point de vue immunologique. C'est une enzyme non toxique par elle même, mais qui agît comme un facteur de diffusion du venin, capable par conséquent de majorer l'effet des composants toxiques, et qui se trouve du reste dans tous les liquides biologiques.

Les recherche dans les bases de données montrent que les hyaluronidases de venin d'hyménoptère sont reliées à une protéine du sperme de cobaye, la PH-20, impliquée dans l'adhésion spermatozoïde-ovule. Des études supplémentaires ont montré que des protéines similaires se retrouvent dans le sperme de tous les mammifères avec une activité hyaluronidase.

1.2.3.4. Phosphatase acide

La phosphatase acide du venin du venin d'abeille est un dimère de protéine de 49 kDa. L'activité phosphatase acide n'est pas constamment présente dans les venin de *Vespidae*. On a récemment publié la séquence N-terminale et les séquence de nombreux peptides de la phosphatase acide du venin d'abeille. la phosphatase acide du venin est plus proche des phosphatases acides de type prostatique chez les mammifères que des phosphatases acides de type lysosomiales.

1.2.3.5. Protéase

Les venins d'abeille et de *Vespidae* ne contiennent pas de quantité significative de protease, mais le venin du bourdon *Bombus pensylvanicus* contient de grandes quantité d'une amidase trypsique. Cette enzyme ne clive pas les substrats esters mais seulement les amides et avec une spécificité trypsique ; de plus elle solubilise facilement la caséine. Cette protéine est aussi allergénique, sa séquence de 243 acides aminés a été récemment déterminée. La protéase du venin de bourdon est une protéase sérique reliée à un grand nombre d'autres protéases sériques. La correspondance la plus proche a été trouvée avec une coagulase du crabe « sabot de cheval » avec 41.1% d'identité, ensuite on avait 37.7% et 37.0% d'identité avec les acrosines humaine et murine, la protéase de la tête des spermatozoïdes.

2. PROPRIETES DES VENINS D'HYMENOPTERE [5,9,13,15,18,25,26,34,35,37]

2.1. PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les réactions toxiques locales apparaissent normalement à l'endroit d'une piqûre. Dans pratiquement tous les cas, ces réactions sont causées par les composants du venin de plus faible poids moléculaire. La plupart des aspects d'une piqûre d'abeille peuvent être provoqués par une injection de méllitine . La douleur et l'inflammation générées par une piqûre d'abeille sont en fait dues aux petits peptides et autres petites molécules pharmacologiquement actives du venin. Pour les fourmis, c'est un peu différent, puisque le venin est composé à 90 – 95% d'alkyl- et d'alkenyl-d'alcaloïdes de pipéridine. Ces molécules insolubles provoquent immédiatement abcès et rougeur puis pustule stérile sous 6-24 h. Cette réactions est pathognomonique des piqûres de fourmis rousses. La plupart des venins d'hyménoptères ne sont pas proprement létaux, puisqu'on a recensé des centaines voir des milliers de piqûres avec seulement des réactions locales.

Les réactions toxiques systémiques aux piqûres d'hyménoptères sont relativement peu communes, bien que le comportement vivement agressif des abeilles africanisées aient focalisé l'attention sensationnelle des médias. La LD_{50} intraveineuse de la plupart des venins s'estime entre

1 et 10 mg/kg. Les poids de toxines émises par les piqûres varient de 50µg pour l'abeille, 1-10µg pour guêpes et frelons, et 100ng pour les fourmis. La grande majorité des cas de réactions systémiques aux piqûres a été décrit en anecdotique sans études systématiques. Le nombre de piqûres alors recensées s'étendait de 20 à plus de 1000. Les insectes incriminés comprennent les abeilles européennes, les guêpes, les frelons *Vespa* asiatiques, les fourmis rousses et les abeilles africanisées. Les réactions toxiques comprennent l'hémolyse intra-vasculaire, la rhabdomyolyse, l'insuffisance rénale, des réactions neurologiques, une coagulopathie, une cardiopathie, un angio-œdème et un purpura de Henoch-Schonlein. Les études les plus poussées sur les réactions toxiques systémiques ont été menées sur des incidents d'abeilles africanisées. Dans des études soigneusement documentées du Brésil, des protéines de venin circulantes restaient détectables dans le sérum et les urines plus de 50 heures après la piqûre et une victime présentait une dose de venin non liée estimée à 27 mg.

Les symptômes se présentent sous forme d'hémolyse intra-vasculaire, de détresse respiratoire, de défaillance hépatique, d'hypertension, de dommages au myocarde, de rhabdomyolyse, état de choc, coma, insuffisance rénale aiguë, saignements. 3 des 5 patients étudiés sont morts entre 22 et 71 h après les attaques, les résultats de l'autopsie comprennent le syndrome adulte de détresse respiratoire, nécrose hépato-cellulaire, nécrose tubulaire aiguë, nécrose subendocardique focale, et coagulation intra-vasculaire disséminée. Dans une série de 12 patients (Texas), les signes cliniques comprenaient les nausées, vomissements faiblesse fatigue, hypotension, œdème pulmonaire, tachycardie, et trois cas de 'sans connaissances'. Deux de ces texans comptant environ 800 à 1000 piqûres ont montré des signes de défaillance rénale aiguë, trois étaient candidats à l'hémolyse intra-vasculaire, et trois souffraient d'une rhabdomyolyse. Dans de nombreux cas décrits, il est difficile de départager les effets toxiques des effets allergiques ou des combinaisons de ces effets. La défaillance rénale peut être la conséquence de lyse cellulaire et ainsi les dommages hépatiques pourraient n'être que secondaires. Les réactions cardiaques pulmonaires et neurologiques peuvent être primaires ou résulter de réactions allergiques, et/ou d'autres réactions immunologiques.

Dans une étude sur trois chiens, deux des chiens présentaient une insuffisance rénale aiguë, de la même manière que chez l'homme. ces trois chiens montraient des signes biochimiques de lésion du foie qui pourraient avoir été induite par une hépatotoxine associée au venin, comme par une réaction allergique, provocant des dommages transitoires aux hépatocytes et une fuite d'enzymes sans mort cellulaire. L'hépatotoxicose a été induite expérimentalement chez le chat et sur des cultures d'hépatocytes de rat par envenimation par l'extrait de sac à venin du frelon *Vespa orientalis*. Le patient humain développe une nécrose hépatocellulaire, une fuite et une hausse durable de l'activité enzymatique. Le chat ne présente qu'une faible hausse d'activité enzymatique ; le composé hépatotoxique du venin n'est pas identifié. Il semble donc probable que la piqûre d'autres frelons, guêpes ou abeilles, provoque un accroissement des enzymes hépatiques.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) de faible ampleur ou chronique a été suspectée chez ces trois chiens, comme l'indique les symptômes observés : hémorragie du tractus gastro-intestinal, du tractus urogénital et du système nerveux central (vu à l'autopsie sur un des chiens) , les hautes teneurs en produit de dégradation de la fibrine, le retard de sédimentation de thromboplastine et la thrombocytopénie. La CIVD aurait été initiée par un dommage hépatique, et la libération subséquente de grande quantité de thromboplastine tissulaire. Ainsi, des composants du venin tels les phospholipases, l'histamine, l'acétylcholine, la sérotonine et les kinines pourraient avoir favorisé la CIVD en augmentant la perméabilité vasculaire. Lors d'un cas clinique sur un cheval, il a été observé une fréquence respiratoire élevée, une tachycardie, des plaques de sudation sont présente sur le cou, le poitrail et la partie ventrale du thorax. Plusieurs zônes cutanées sont surélevées avec un halo circulaire ; la langue, les lèvres, les paupières et la vulve de la jument sont enflées et douloureuses, ce qui est compatible avec un angioœdème. Les bruits bronchoalvéolaires sont augmentés sur toute l'aire d'auscultation pulmonaire. L'état clinique se détériorant rapidement et face à l'hypothèse de CIVD la jument est euthanasiée.

A l'autopsie, les lésions macroscopiques comprennent des hémorragies graves et diffuses qui s'étendent dans les fascia et les principaux groupes musculaires des membres et de la région

cervicale. Le diagnostic d'œdème pulmonaire est confirmé au cours de l'examen histopathologique. Il existe des foyers de nécrose hépatique, de nécrose cutanée extensive associées à la présence des dards d'abeilles. dans la région de la piqûre, le derme est nécrosé, les vaisseaux sont thrombosés à l'intérieure de ces zones confirmant l'hypothèse de CIVD.
L'ensemble des lésions cutanées sont très graves et sont attribuées principalement aux effets locaux des toxines. Le nombre élevé de piqûres auquel la jument a été soumise, et la quantité de venin sont vraisemblablement responsable des signes cliniques ainsi que de la réaction toxique observée.

2.2. PROPRIETES IMMUNOLOGIQUES

2.2.1. Rappels d'immunologie

La réponse immunitaire normale est protectrice et bénéfique, elle doit prévenir l'apparition de maladies après l'exposition à des agents infectieux, des parasites, des cellules cancéreuses ou d'autres antigènes étranger. Cependant, cette réponse immunitaire peut devenir anormale et délétère lorsqu'elle provoque des désordres systémiques à médiation immune tels l'anémie hémolytique auto immune, la throbocytopénie à médiation immune ou le lupus érythémateux systémique , mais aussi de l'immunodéficience ou des désordres allergiques.

2.2.1.1. La réponse immune normale

Lors d'une réponse immunitaire, la réaction de l'animal à l'exposition d'antigènes étrangers comme des virus, bactéries, parasites, champignons ou cellules cancéreuses, est la production d'anticorps spécifiques et /ou de cellules cytotoxiques pour supprimer, ou du moins neutraliser ces antigènes. Un antigène est une substance qui induit une réaction immunitaire par des composants cellulaires et /ou humoral du système immunitaire.
De la future rencontre avec cet antigène spécifique résultera une réponse augmentée ou anamnéstique.

Chez le chien, tous les antigènes présents au 42ème jour *in utero* sont reconnus comme le « Soi », ainsi, toute exposition antigénique après ce jour sera reconnue comme le « non-soi ». Normalement, la réponse immunitaire est dirigée contre tous les antigènes étrangers. La perte de cette habilité à distinguer le « Soi » du « non-Soi » entraîne le développement de maladies auto-immunes ; la perte de capacité à établir ou maintenir une réponse immunitaire normale conduit à une immunodéficience. Enfin, la prédisposition héréditaire à la fabrication d'anticorps réaginiques (Ig E) cause les allergies.

Les anticorps sont des globules produits par la composante humorale du système immunitaire en réponse à une stimulation antigénique, ces anticorps sont appelés immunoglobuline. Chez l'animal de compagnie, il y a quatre grandes classes d'immunoglobulines : Ig G, Ig A, Ig M et Ig E.
Les principales immunoglobulines produites sont les Ig G, environ 80% des Ig anti-bactériennes, antivirales et anti-toxines appartiennent à cette classe. Les Ig A se retrouvent principalement dans les sécrétions. Elles sont actives à la surface des muqueuses tel le tractus respiratoire, gastro-intestinal ou urogénital. Les Ig M sont les immunoglobulines produites initialement ou après une stimulation antigénique, elles sont les plus importantes dans la protection précoce contre les maladies. Chez les animaux sensibles aux allergies, les Ig E sont produites en excès après l'exposition à des substances inoffensives pour les autres.

Le système du complément, qui aide le système immunitaire à détruire des antigènes étrangers comprend 12 protéines sériques. Ces protéines réagissent en une séquence intégrée après activation par les Ig A ou les Ig M. le résultat est la lyse de la membrane de la cellule cible.

Le système immunitaire est composé de trois principaux groupes de cellules :
Les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages.
Les lymphocytes T qui proviennent du thymus, ne produisent pas d'anticorps, mais se multiplient en réponse à un antigène. Quand ils sont stimulés par un antigène, ils deviennent des régulateurs, ou les lymphocytes T de reconnaissance (mémoire). Les lymphocytes T de reconnaissance peuvent

devenir des lymphocytes T helpers qui répercutent la réponse des anticorps des lymphocytes B ou des lymphocytes T suppresseurs, qui annulent cette réponse. Les lymphocytes T effecteurs prolifèrent et, soit produisent des lymphokines qui détruisent l'antigène, soit deviennent des lymphocytes killer qui détruisent les anticorps par contact direct. C'est un des principaux mécanismes de protection contre les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T mémoires «se rappellent » des antigènes précédemment introduits dans l'organisme, 80% des lymphocytes sont des lymphocytes T ; de plus, ils diffusent dans le secteur interstitiel de la peau, des reins, des gonades et de l'utérus.

Les lymphocytes B dérivent de la moelle osseuse (bone marrow). Suite à une stimulation antigénique, ils peuvent, soit se transformer en plasmocytes qui produisent des anticorps spécifiques de l'antigène, soit, ils deviennent des lymphocytes B de reconnaissance (mémoire) avec le même devenir que leurs homologues lymphocytes T. Seulement 20% des lymphocytes du sang sont des lymphocytes B. Après leur transformation en plasmocytes, ils restent dans les tissus lymphoïdes secondaires c'est-à-dire la rate, les nœuds lymphatiques, et secrètent des anticorps circulant dans la lymphe.

Le troisième type de cellule entrant dans la réponse immunitaire sont les cellules accessoires ou cellules adhérentes. Ces cellules non lymphoïdes, qui ressemblent aux macrophages, proviennent de la moelle osseuse. Elles captent l'antigène et le présentent aux lymphocytes, ce qui initie la production d'anticorps par les lymphocytes B et / ou de lymphokines par les lymphocytes T.

2.2.1.2. La réaction immunitaire anormale : la réaction allergique

Richet et Portier en 1902 ont introduit le terme d'anaphylaxie (éthymologiquement « contraire de protection ») pour désigner les chocs expérimentaux provoqués chez le chien, dans certaines conditions d'immunisation.

L'anaphylaxie regroupe actuellement toutes les manifestations déterminées par la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Celles-ci peut-être à médiation par les lg E ; les substances libérées (autacoïdes) sont responsables des atteintes organiques pro-inflammatoires, spasmogènes et chimiotactiques à tous les niveaux et en particulier pulmonaire, vasculaire, cutané, neurologique et digestif.

La dégranulation mastocytaire peut connaître d'autres mécanismes :

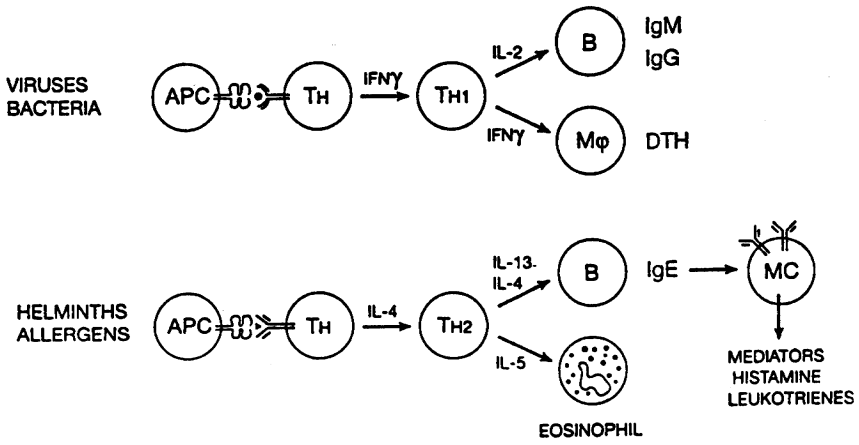
- Activation du complément avec formation d'anaphylatoxine(C_3-C_5) à pouvoir histamino libérateur direct.
- Action directe sur la dégranulation de nombreuses substances (opiacés, myorelaxants, pentamidines …).

Cette communauté de symptômes, quel que soit le type de dégranulation, les fait regrouper sous le terme d'anaphylactoïdes.

Une prédisposition génétique est nécessaire pour le développement de réaction allergique à un pneumallergène, ce qui n'est pas essentiel pour les autres types de réactions allergiques à médiation par les Ig E (*i. e* pénicilline, allergie aux piqûres d'hyménoptère …) ; dans ce dernier cas, les allergènes sont présentés au système immunitaire par les cellules présentatrices de l'antigène comme des lymphocytes B ou des cellules dendritiques. Les antigènes sont tenus aux récepteurs spécifiques (Ig E spécifiques) et internalisés après cela. Les protéines et polypeptides antigéniques sont digérés et présentés sous forme de peptides aux lymphocytes T compétents. Ces peptides sont tenus au récepteur des lymphocytes T, une immunoglobuline qui peut reconnaître de manière spécifique le déterminant antigénique en conjonction avec le Complexe Majeur d'Histocompatibilité II des cellules présentatrices de l'antigène.

Dans les réactions allergiques, il y a un changement de production des lymphocytes B avec un passage des Ig G au Ig E . Cette modification est induite par les cytokines telles l'IL_4 et l'IL_{13} qui sont associés aux lymphocytes T helpers$_2$ (Lth_2) qui produisent en sus IL_5 une cytokine conduisant à la fabrication des éosinophiles (figure 15).

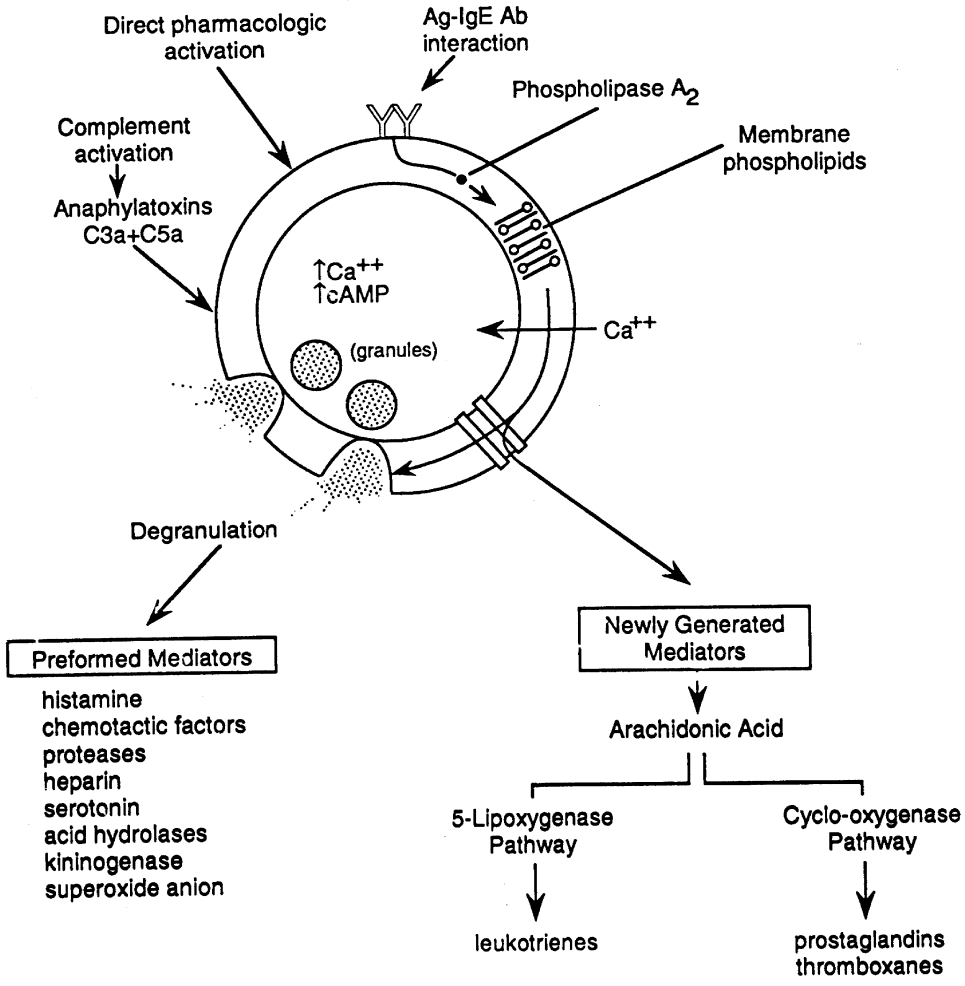
Figure 15 : différenciation cellulaire selon le profil cytokinique. [35]



APC : cellule présentatrice de l'antigène
TH : lymphocyte T-helper
B : lymphocytes B
MC : mastocyte
DTH : hypersensibilité retardée

Les Ig E sont liées au récepteur des mastocytes localisés au niveau de la peau et des muqueuses. La liaison d'un allergène à deux Ig E induit une libération de médiateurs de la part des mastocytes.

Figure 16 : suivant l'activation par les Ig E et des mécanismes non immunologiques, les mastocytes excrètent des médiateurs préformés et en synthétisent de nouveau [26]



Deux éventualités peuvent se produire dans les minutes qui suivent l'activation des mastocytes et des basophiles. La première est la libération de médiateurs de l'inflammation préformés (primaires), qui sont stockés dans les granules des mastocytes et des basophiles. Ces médiateurs comprennent histamine, protéases, protéoglycanes, héparine, sérotonine, hydrolases acides et des facteurs chimiotactiques. (chimiotactisme pour les éosinophiles dans les mastocytes, chimiotactisme pour les neutrophiles dans les mastocytes et les basophiles). Le contenu des granules mastocytaires a été bien étudié chez l'homme et le rat, cependant le contenu et la concentration de ces granules peuvent varier d'une espèce à l'autre. La libération de ces médiateurs de l'inflammation est à l'origine des événements précoces locaux et systémiques de l'hypersensibilité immédiate. Les effets biologiques de ces médiateurs sont décrits dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Principaux médiateurs de l'inflammation libérés par les mastocytes.[26]

Médiateur	**Effets biologiques**
Histamine	Vasdilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, Bronchoconstriction, sécrétion de mucus, douleur, prurit, augmentation de la libération de norépinéphrine par les récepteurs adrénergiques.
Protéases	Digestion de la membrane basale des vaisseaux sanguins, activation des facteurs de croissance, production de complément vasoactif, activation de C_3
Héparine	Anticoagulant, formation de complexe avec les protéases, immunomodulateur.
Facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF-A)	Chimiotactisme envers les éosinophiles
Facteur chimiotactique des neutrophiles	Chimiotactisme envers les neutrophiles
Sérotonine	Bronchoconstriction, augmentation de la motilité gastro-intestinale.

Le second événement suivant l'activation des mastocytes est la production de nouveaux médiateurs dérivés des membranes lipidiques. L'acide arachidonique est libéré des lipides membranaires par action de la PLA2, puis soit métabolisé par la cyclo-oxygènase en Pg et Tx, soit métabolisé par la lipoxygènase en leukotriène et acide hydroxylicosatetraenoique. La production de ces deux voies et des facteurs d'activation des plaquettes sont regroupés sous le terme de médiateurs nouvellement produits. D'autres cellules que les mastocytes peuvent aussi produire ces nouveaux médiateurs.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Tableau 8 : Principaux médiateurs néoformés de l'inflammation.[26]

Médiateur	Source	Effets biologiques
Prostaglandines		
D2	Mastocytes, basophiles	Vasodilataion, augmentation de la perméabilité vasculaire, brochonconstriction
E2	Mastocytes, basophiles	Immunomodulateur, fièvre, augmentation de la perméabilité vasculaire
Leukotriènes		
LTC4/D4/E4	Mastocytes, polynucléaires, macrophages, tissus divers	Contraction des muscles X, bronchospasmes, augmentation de la production du mucus des voies aériennes.
Thromboxane A2	Plaquettes, neutrophiles, macrophages	Agrégation plaquettaire, contraction des muscles lisses
Facteur d'activation des plaquettes	Mastocytes, basophiles, neutrophiles, monocytes, plaquettes, lymphocytes, éosinophile	Bronchoconstruction, chimiotactisme envers les polynucléaires, activation des polynucléaires et des éosinophiles, régulation des cellules mononucléaires, augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation plaquettaire

La libération des médiateurs préformés et néoformés à partir des mastocytes et des basophiles provoque un certain nombre de signes cliniques, un prurit qui peut être induit par la libération des protéases des mastocytes. L'œdème, consécutif aux dommages vasculaires ainsi qu'à la modification de la perméabilité des vaisseaux. La contraction des muscles lisses de l'appareil respiratoire conduit à une bronchoconstriction et une détresse respiratoire.

Le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) est un polypeptide de 37 acides aminés qui peut être alternativement épissé de l'ARN transcrit primaire du gène de la calcitonine. Le CGRP est surtout synthétisé et stocké dans les neurones sensitifs et peut être libéré depuis les axones centraux et périphériques dans lequel il est souvent co-localisé avec d'autres neuropeptides dont la neurokinine A ou la tachykinine P. Bien que les stimuli de libération de CGRP ne soient pas élucidés, en théorie, cette libération peut soit être une conséquence directe de la réaction antigène anticorps, soit le résultat de médiateurs primaires, qui à leur tour stimulent les nerfs sensoriels à libérer le CGRP. Dans une étude sur l'anaphylaxie induite par un allergène dans le cœur de cobaye, l'histamine et les produits de la voie cyclo-oxygénase semblent initier la libération de CGRP au double de son niveau basal, ce qui s'est corrélé à une hypotension.

Chez le chien, la contraction des muscles lisses du réseau vasculaire hépatique contribue à l'occlusion de la veine hépatique, ce qui aboutit à une hypertension portale. La généralisation de la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et les lésions vasculaires provoquent une hypotension et l'instauration progressive du choc qui se caractérise par une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution de la pression artérielle, une acidose et finalement un collapsus. Les organes les plus touchés par le choc varient d'une espèce à l'autre ; il s'agit du tractus gastro-intestinal et du foie chez le chien alors que le tractus respiratoire est plutôt atteint chez le chat et l'homme. Cette différence peut s'expliquer par l'hétérogénéité du nombre et de la localisation des mastocytes dans ces structures.

Une réponse inflammatoire retardée suit l'activation mastocytaire de 2 à 24 heures. Cette réaction peut résulter de signes cliniques biphasiques ou prolongés chez les patients atteints. Cette phase se

caractérise par l'infiltration de la région affectée par des neutrophiles, des éosinophiles et des cellules mononucléaires. Les lymphocytes T de la peau sont activés et peuvent moduler l'activité des cellules inflammatoires par la production des cytokines.

2.2.2. Action immunologique des venins

La très grande majorité des réactions fatales au venin d'hyménoptères sont dues à des allergies aux protéines de venin. Celui-ci contient un grand nombre de protéines telles les phospholipases, les hyaluronidases et les phosphatases acides qui jouent un rôle d'allergène majeur. Il y a deux types de réactions allergiques aux piqûres : locales ou systémiques.

Les réactions locales sont contiguës au site de piqûre et leur forme peut s'étendre d'une forme légèrement plus étendue et plus persistante que la forme normale jusqu'à une grande réaction locale, qui peuvent incriminer un membre entier et peuvent prendre plus de 24 heures pour se développer. Une grande réaction locale est en général dure, chaude, et quelque peu douloureuse au toucher, à cause du dépôt de fibrine dans la région de l'angioœdème Les grandes réactions locales prennent en général de quelques jours jusqu'à deux semaines pour se résoudre.

Les réactions allergiques systémiques comprennent des signes et symptômes qui ne sont pas contigus avec le site de la piqûre. Parmi les manifestation les plus communes, on trouve l'urticaire, le prurit, et l'angioœdème. Les réactions dangereuses mettent en cause des problèmes respiratoires, l'angioœdème de la gorge ou du larynx, le choc et les symptômes cardiaques. On note moins communément des spasmes intestinaux, les symptômes sur le système nerveux central et l'incontinence. Ces réactions produisent des effets sur le système cutané, gastro-intestinal, respiratoire et cardiovasculaire et se présentent dans la plupart des cas comme une anaphylaxie typique. Celles-ci commencent en général quelques secondes à quelques minutes après la piqûre ; dans certaines situations, on a observé des cas occasionnels d'apparition des symptômes deux heures après l'incident. Les réactions sont communément classées selon une échelle de sévérité croissante contenant quatre échelons : Les niveaux I (symptôme cutané) et II (symptômes cutanés et gastro-intestinaux) sont sans danger mortel, tandis que les niveaux III (symptôme respiratoire en plus) et IV (symptôme cardiovasculaire jusqu'au choc anaphylactique avec perte de connaissance) sont liés à un risque de réaction fatale.

Tableau 9 : classification des réactions anaphylactiques d'après Mueller. [13]

Stade 1	- urticaire généralisé - Prurit - Malaise - anxiété
Stade 2 : un ou plusieurs symptômes du stade 1 associés à au moins 2 des symptômes suivants :	- oedèmes aigu angio-neurotique - oppression thoracique - douleurs abdominales - nausées, vertiges, diarrhée
Stade 3 : : un ou plusieurs symptômes du stade 2 associés à au moins 2 des symptômes suivants :	- dyspnée - dysphagie - dysphonie - confusion - impression de mort imminente
Stade 4 : : un ou plusieurs symptômes du stade 3 associés à au moins 2 des symptômes suivants :	- cyanose - hypotension - collapsus - -perte de conscience - syncope - incontinence

L’historique clinique défini le type de réaction et par conséquent, le pronostic et le traitement, mais celui-ci n’est pas utilisable pour identifier l’insecte en cause, sauf si le patient (un apiculteur par exemple) est capable de distinguer les espèces d’hyménoptères. Aussi la détection du venin en cause est-elle basée sur des tests diagnostiques.

Le test cutané aux venins purifiés est le premier d’entre eux, pour sa haute spécificité et son faible coût. En ce qui concerne, les tests *in vitro*, le RAST (Radio Allergosorbent Test), qui permet de rechercher les Ig E sériques spécifiques, est moins sensible que le test cutané. Et si la procédure CAP augmente la sensibilité, c’est au dépend de la spécificité. La technique CAP système a été utilisée pour doser les Ig E spécifiques sériques (Ig Es). Un allergène donné est fixé de façon covalente à un immunocap (mousse de cellulose dans un support plastique). Les Ig Es de l ‘échantillon sont dosées par une méthode radio immunologique dite « sandwich ». L’évaluation *in vitro* est utile pour les multi-positifs aux tests. La plupart de ces cas seront résolus par des techniques d’inhibition du RAST.

Un chien, avec un haut degré d’Ig E, détecté pendant un radio allergosorbent test, a développé une réaction anaphylactique alors que l’on effectuait un test cutané. Ce dernier est indiqué chez les patients présentant un urticaire ou un angioœdème persistant (stade I et III) mais, ce test doit être utilisé avec énormément de précaution chez un patient avec des antécédents d’anaphylaxie.

L’utilisation de l’insecte vivant pour un test challenge s’est montrée utile pour définir l’historique naturel de l’allergie aux venins d’hyménoptères, mais n’est vraiment pas recommandé pour un diagnostic.

Chapitre 3 LES TRAITEMENTS DE L'ENVENIMATION PAR LES HYMENOPTERES

1. LES TRAITEMENTS D'URGENCES [5,13,26,34]

Les piqûres multiples, lorsqu'elles atteignent ou dépassent la centaine, peuvent entraîner un syndrome toxique dû aux propriétés pharmacologiques des composants du venin, et qui viendra compliquer éventuellement une réaction allergique. En particulier, l'histamine et les amines vaso-actives, présentes dans le venin ou libérées sous l'action du venin, peuvent à elle seules, donner un tableau clinique analogue au choc anaphylactique en l'absence d'IgE spécifiques : on parle alors de choc anaphylactoïde, qu'il n'est pas possible cliniquement de distinguer du choc anaphylactique, et qui requiert une thérapeutique identique.

1.1. LORS DE SYMPTOMES PEU ETENDUS

Le retrait de l'agent causal, l'aiguillon dans le cas d'une piqûre d'abeille par exemple, fait partie intégrante du traitement de toutes les formes d'hypersensibilité dont l'anaphylaxie.

Dans le cas d'urticaire et d'angioœdème, il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement étendu tant qu'il n'y a pas présence de lésions prurigineuses, chroniques ou d'interférence avec la respiration.

L'utilisation d'antihistaminiques peut prévenir la formation de la phase retardée de l'anaphylaxie mais n'a que peu d 'effet sur les lésions déjà présente. Pour un effet maximum, il faut agir à la fois sur les récepteurs H_1 et H_2.

Les glucocorticoïdes aident à diminuer l'œdème et permettent de moduler la réponse retardée, qui est responsable d'une grande partie des désordres d'origines chroniques. De fortes doses de glucocorticoïdes sont recommandées dans les cas sévères. Une simple injection intramusculaire de glucocorticoïdes à action rapide (Prédnisolone sous forme de succinate sodique) peut-être utile dans bien des cas. Pour en soutenir les effets, on peut administrer de la Prédnisone ou de la Prednisolone par voie orale pendant cinq jours (1,1 mg/kg) suivie d'une corticothérapie à jour alternée pendant 7 à 10 jours à la même posologie.

L'Epinéphrine peut-être prescrit lors d'angioœdème sévère localisé au niveau de la région laryngée. Lorsque le point d'entrée de l'allergène est identifié, tel une piqûre d'insecte, il peut-être recommandé d'injecter de l'épinéphrine directement dans la lésion (0,3 ml, 1/10 000).

1.2. LORS D'EFFETS SYSTEMIQUES

Les changements systémiques résultant d'une réaction anaphylactique ou d'un angioœdème du larynx requièrent une action rapide, le pronostic vital étant en cause. Les moyens mis en œuvre doivent permettre de maintenir une ventilation, un débit en oxygène suffisant et de soutenir le système cardiovasculaire par la mise en place d'un traitement pharmacologique spécifique.

Tableau 10 : dosage et indication des agents pharmacologiques utilisés lors du traitement d'une réaction de type allergique. [26]

Agents	Indications	Dosages
Catécholamines		
Epinéphrine HCl	Angioœdème sévère, bronchospasme, choc	0,01 mg/ kg, IV lente (cn, ct) *
Dopamine HCl	Hypotension persistante, faible perfusion rénale	2 à 10 µg/ kg /min, IV (cn,ct) (5mg dans 250 ml de dextrose 5% = 20µg/ ml)
Glucocorticoïdes		
Dexamethasone sf. phosphate de sodium	Urticaire, angioœdème, anaphylaxie	1 à 2 mg/ kg, IV (cn,ct)
Prédnisolone sf. succinate de sodium	Urticaire, angioœdème, anaphylaxie	10 à 25 mg/ kg, IV (cn,ct)
Hydrocortisone sf. succinate de sodium	Urticaire, angioœdème	8 à 20 mg/ kg, IV (cn,ct)
Antihistaminique		
Diphenhydramine HCl	Urticaire progressif, angioœdème	2 à 4 mg/ kg, VO toutes les 8 heures †, 5-50 mg, IV (cn)
Ciméditine	Urticaire progressif, angioœdème	5 à 10 mg/ kg, VO toutes les 8 heures (cn) †, 2,5 mg/ kg, VO toutes le 12 heures (ct) ‡, IV (cn) ‡
Divers		
Aminophylline	Bronchoconstriction réfractaire	10 mg/ kg, IV (cn,ct)
Sulfate d'atropine	Bradycardie réfractaire	0,04 mg/ kg, IV (cn,ct)

Abréviations : IV, Intra veineux ; cn, Dosage pour le chien ; ct, dosage pour le chat.
*1,0 ml de 1/10 000 d'épinéphrine HCl = 0,1 mg. Administrer par voie intratrachéale, intramusculaire ou sous cutanée si la voie veineuse est impossible.
†dosage prophylaxique
‡dosage traitement.

Le patient doit être monitoré avec soins pendant le traitement et durant la période de rémission des symptômes. Le plus important dans le traitement de l'anaphylaxie est l'administration d'épinéphrine. Ce dernier stimule les récepteurs á ; $â_1$ et $â_2$ entraînant une vasoconstriction, une augmentation de la contractilité cardiaque et une bronchodilatation. L'épinéphrine peut-être administré par voie intra musculaire ou sous cutané à la posologie de 0,01 mg / kg. Cette dose peut-être répétée 15 à 20 minutes plus tard. Cependant, de récentes études chez le chien suggèrent que l'injection d'épinéphrine intraveineuse lente ou intra trachéale serait plus efficace que les autres voies d'administration. La posologie reste la même.

Le cœur ainsi que la fréquence respiratoire doit être surveillé pour éviter les dysrythmies cardiaques. Une fluidothérapie intraveineuse doit être mise en œuvre. Le choix du soluté doit se faire selon les paramètres biologiques et clinique, telle la pression veineuse centrale, afin d'éviter un œdème pulmonaire. La fréquence d'administration est plus importante que le type de soluté choisi, cependant, la solution équilibrée (de type cristalloïde) serait recommandée. Lors de l'absence de problèmes rénaux ou cardiaques, on peut administrer chez le chien 25 à 50 ml /kg les 15 à 20 premières minutes, allant jusqu'à 90 ml/ kg durant la première heure. Le chat, quant à lui, peut recevoir jusqu'à 150 ml *in toto*, pendant la première heure de traitement.

D’autres catécholamines peuvent être utilisées lors d’anaphylaxie. La dopamine a une action á, â$_1$, â$_2$ et dopaminergique spécifique permettant une augmentation de la perfusion rénale et splanchnique à faible dosage, et un effet agoniste à la posologie d’environ 5 µg/ kg/ min . La dopamine est donc indiquée chez les patients avec une faiblesse de la perfusion rénale ou une bradycardie réfractaire au sulfate d’atropine.

La norépinéphrine est utilisable pour son effet inotrope et chronotrope sur le cœur et ses propriétés sur la pression vasculaire (á-adrénergique). Cependant cette molécule risque d’induire une arythmie cardiaque chez les patients hypoxiques ; son utilisation s’en trouve donc limitée chez les patients choqués.

L’isoproterenol a aussi un effet inotrope et chronotrope sur le cœur, mais il entraîne aussi une vasodilatation périphérique. Cette molécule sera donc indiqué dans les cas de bloc cardiaque du troisième degré ou pour le traitement de bronchoconstriction sévère et réfractaire.

Ces cathécholamines sont administrées en perfusion permanente chez les patients réfractaires au traitement initial. Le rythme cardiaque, la pression sanguine et la respiration doivent être monitorés autant que possible, tant que ces produits sont administrés.

Les glucocorticoïdes sont aussi utiles lors de l’anaphylaxie. Ils permettent la formation de lipomoduline, une protéine qui inhibe l ‘action de la phospholipase A_2 sur les membranes plasmiques et diminue la disponibilité de l’acide arachidonique qui est utilisé comme substrat des médiateurs dérivés des membranes lipidiques. Les glucocorticoïdes permettent aussi de diminuer la sévérité de la phase retardée de l’anaphylaxie et sembleraient épuiser les granules des mastocytes en médiateurs spécifiques. Lorsqu’ils sont utilisés dans le traitement de l’anaphylaxie, les glucocorticoïdes doivent être administrés par voie intra veineuse aux doses anti-chocs ; mais, l’utilisation de ces derniers comme traitement unique n’est pas recommandée. En effet, ils ne peuvent remplacer l’administration d’épinéphrine et la fluidothérapie.

Les antihistaminiques peuvent aider à prévenir le développement de nouveaux signes. Cependant dans le cadre de l’anaphylaxie leur utilité est limité.

L’aminophylline est indiquée chez les patients présentant une bronchoconstriction et une dyspnée réfractaire au traitement à base d’épinéphrine. L’aminophylline stimule la bronchodilatation, renforce la contractilité cardiaque et les muscles respiratoires . L’aminophylline peut être administrée après correction de l’hypovolémie.

L’atropine s’utilise pour augmentée la fréquence cardiaque chez les patients dont la brachycardie persiste après un traitement aux catécholamines.

Chez les grands animaux et particulièrement chez le cheval, les antihistaminiques sont de peu d’intérêt, parce que les réaction de type anaphylactique impliquent rarement les mastocytes. L’utilisation d’antibiotiques à large spectre et d’antiseptiques locaux est aussi recommandée pour combattre la nécrose tissulaire locale qui se développe.

Chez la femelle en gestation, l’anaphylaxie constitue un risque majeur d’avortement et de mort fœtale. Dans ce cas, l’oxygénation, les volumes intravasculaires et les doses d’adrénalines doivent être ajustés au minimum efficace.

2. LES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES [7,11,12,16,18,19,20,21,28,29,30,32,36]

2.1. L'IMMUNOTHERAPIE AU VENIN

2.1.1. Effet immunologique de l'immunothérapie

Le principe consistant à traiter les problèmes d'allergie en injectant des doses progressives de l'allergène à l'origine des symptômes est connu depuis près d'un siècle. On a remarqué qu'une immunothérapie spécifique (SIT) des allergies par IgE était efficace pour réduire les symptômes des rhumes des foins et de l'asthme chez des patients sélectionnés, et encore plus efficace dans le cas des anaphylaxie au venin. L'étude du mécanisme de la SIT a servi de modèle pour comprendre les changements immunologiques associées aux pathologies allergiques. Pendant longtemps, c'était les changements des immunoglobulines spécifiques IgE et IgG pendant la SIT qui tenaient la vedette. Après évaluation des techniques d'immunoblot dénaturant et non dénaturant au RAST sur des allergènes hautement purifiés, on a observé des différences significatives d'affinité à l'anticorps IgE entre ces trois techniques, suggérant que la conformation tertiaire est un facteur majeur des déterminants antigéniques des allergènes de venin. Les IgG prélevées sur des animaux hyper immunisés et des patients allergiques avant et après immunothérapie montrent une affinité moins dépendante de la conformation tridimensionnelle. La dépendance conformationnelle de l'affinité des anticorps IgE pour les des phospholipases de *Vespula squamosa* et d'*Apis mellifera* a été confirmée par des études du RAST et d'inhibition du RAST. Les allergènes étudiés étaient tous des protéines monomériques. Depuis quelques dix ans, l'attention s'est dirigée sur les changements intervenants dans les réponses des cellules T et leurs cytokines.

Il y a quelques dix ans, on a reconnu deux sous types de cellules CD_4^+ chez la souris, différentes par leur profils de cytokines : les cellules T_{H2} produisant principalement les IL-$_4$ et IL-$_5$, mais aussi les IL-$_{13}$ chez l'homme, et les cellules T_{H1} produisant l'IFN-γ et IL-$_2$. les cellules T_{H2} prédominent chez l'individu allergique ; les IL-$_4$ et IL-$_{13}$ induisent le switch de chaînes lourdes dans les cellules B, augmentant les IgE, alors que l'IL-$_5$ induit la différenciation, l'activation et la survie des éosinophiles. Chez l'individu non allergique, les cellules T spécifiques à l'allergène sont des cellules T_{H1} produisant les cytokines IFN-γ et IL-$_2$ qui activent les macrophages. L'IFN-γ a de plus un effet inhibiteur sur la synthèse d'IgE.

Le nombre, l'activité et la distribution des cellule effectrices, des mastocytes et des éosinophiles sont influencés par la SIT. Un consensus admet généralement que la SIT est liée à un décalage du profil cytokinique des patients allergiques d'un profil T_{H2} vers un profil T_{H1}. Ainsi, on a démontré par des études chez la souris et l'homme qu'une exposition à une faible dose d'allergène, modélisant l'exposition naturelle, est associée à un pic de production d'IL-$_4$ tandis que l'exposition à de plus fortes doses, comme cela se produit durant une SIT, est corrélé à une diminution de la production d'IL-$_4$ et une augmentation de celle d'IFN-γ.

Plusieurs mécanismes distincts semblent amener à ce décalage de production de cytokines. L'anergie, c'est à dire une non réponse des cellule T spécifiques à l'antigène, semble être est un de ces mécanismes selon une étude dans laquelle des patients allergiques aux piqûres d'abeilles ont été traités par SIT, ce qui a induit une baisse des cytokines à la fois de T_{H1} et de T_{H2}. On a ensuite stimulé avec l'antigène les cellules T de ces patients rendues spécifiquement tolérantes en présence soit de IL-$_5$ ou de IL-$_{15}$. Les cellules T ont répondu par la production de cytokines de T_{H1} alors que la présence d'IL-$_4$ restaure en partie la production de cytokines de T_{H2}.

Il est possible aussi qu'un autre mécanisme existe : la déviation immune. Un décalage dans l'équilibre T_{H1}/T_{H2} des populations de cellules T depuis la forme prédominante T_{H2} des allergiques à la forme T_{H1} observée chez les non-atopiques. Ce mécanisme est défendu par nombre d'études

montrant le décalage des profils de cytokines durant une SIT. Chez des patients allergiques au venin d'abeille, après un traitement par SIT en protocole ultra précipité, il a été démontré qu'après stimulation des cellules sanguines mononucléaires périphériques avec la PL A_2 de venin d'abeille, l'allergène majeur, les autres étant la mellitine et la hyaluronidase ; ceux des *Vespidae* étant la phospholipase A_1B, la hyaluronidase et l'antigène 5. Les sécrétions d'IL-$_4$ et IL-$_5$ baissaient, alors que celles de d'IFN-γ augmentaient. Il est probables que ces deux mécanismes, l'anergie et l'immuno-déviation, interviennent de concert lors de la SIT.

Ces découvertes sur les mécanismes prenant place lors de la SIT ont conduit à des premiers essais prometteurs en utilisant des peptides réactifs aux cellules T pour éviter tout risque d'anaphylaxie.

Tableau 11: nomenclature des allergènes des venins d'hyménoptères.[28]

Source d'allergènes	**Nomenclature**	**Poids moléculaire (kDa)**
Apis mellifera (honey bee)	Api m 1	16
	Api m 2	44
	Api m 4	3
Bombus pennsylvanicus (bumble bee)	Bom p 1	16
	Bom p 4	
Dolichovespula maculata (white fave hornet)	Dol m 1	35
	Dol m 2	44
	Dol m 5	23
Dolichovespula arenaria (yellow hornet)	Dol a 5	23
Polistes annularis (wasp)	Pol a 1	35
	Pol a 2	44
	Pol a 5	23
Polistes exclamus	Pol e 1	35
(wasp)	Pol e 5	23
Polistes fuscatus (wasp)	Pol f 5	23
Polistes metricus	Pol m 5	23
Vespula flavopilosa (yellow jacket)	Ves f 5	23
Vespula germanica (yellow jacket)	Ves g 5	23
Vespula maculifrons	Ves m 1	33.5
(yellow jacket)	Ves m 2	44
	Ves m 5	23
Vespula pennsylvanica (yellow jacket)	Ves p 5	23
Vespula squamosa (yellow jacket)	Ves s 5	23
Vespula vidua (yellow jacket)	Ves vi 5	23
Vespula vulgaris (yellow jacket)	Ves v 1	35
	Ves v 2	44
	Ves v 5	23
Vespa crabo	Vesp c 1	34
(european hornet)	Vesp c 5.0101	23
	Vesp c 5.0102	23

Rapport-Gratuit.com

2.1.2. Mise en place d'une immunothérapie au venin

L'immunothérapie au venin (VIT) prévient les réactions systémiques chez plus de 90 % des patients et devrait être administré à tout patient ayant une réaction de niveau II et plus. La VIT est efficace sans incidence du calendrier de traitement (conventionnel, éparpillé ou regroupé) ni de la sévérité des antécédents, mais qui est influencée par le type de venin, puisque avec le venin d'abeille, l'efficacité est moindre qu'avec le venin de vespidé.

La dose de maintenance la plus commune est de 100 µg, mais une dose de 200 µg peut être utilisée chez les patients surexposés ou non protégés par les doses habituelles. La sécurité du VIT est très satisfaisante pour le venin de *Vespidae*, mais pas avec le venin d'abeille, qui continue à causer des réactions chez 20 à 40 % des patients traités. Un rapport récent attire l'attention sur un nouvel aspect de sécurité, le pouvoir allergène de la préparation utilisée : ainsi, un patient traité depuis 13 mois sans réaction a fait une anaphylaxie quasi- fatale à l'injection d'une dose identique de venin d'une autre préparation commerciale, utilisée lors d'une rupture de stock de la préparation utilisée jusqu'alors.

La durée d'un VIT nécessaire à une protection contre les piqûres pour la vie n'a pas encore été établie. Les études les plus récentes fondées sur des observations jusque 10 ans après l'arrêt du traitement montrent une rechute de la sensibilité chez quelques 10 % des patients traités pendant 3 à 5 ans. Golden et al. ont étudié des patients traités au venin de vespidé sur 5 ans, et ont montré que le risque de rechute est accentué par la réaction systémique lors du VIT, la sévérité des réactions avant le traitement, et la persistance de réactions super positives lors des tests cutanés. Lerch & Müller ont considéré à la fois les VIT aux venins d'abeilles et de vespidé, démontrant un taux de rechute plus que doublé pour le venin d'abeille (15,8 % contre 7,5 %). Les autres facteurs de risques mentionnés étaient les re-piqûres répétées, et une durée de traitement raccourcie, alors que les tests cutanés négatifs présentent un bon présage de tolérance à longue durée. Il faut tout de même noter que d'après une étude sur le venin de *Vespula germanica* obtenu à partir de sources différentes, les extrait commerciaux possédaient un faible pouvoir allergénique, tout en étant contaminés par des protéines étrangères.

Des rapports indiquent que les souris traitées aux peptides d'épitopes dominants de lymphocytes T contre un allergène présentent après immunisation une réponse spécifique réduite pour le peptide comme pour le lymphocyte T dirigé contre l'allergène initial cette étude afin de comparer le taux d'inhibition des réponses des lymphocytes T et des anticorps chez des souris traitées aux peptides. Dans une étude deux allergènes ont été testé: la mélittine d'abeille (Api m4), un allergène de 26 acides aminés présentant un seul épitope des lymphocytes T ou B, et l'antigène 5 de frelon (Dol m5), long de 204 acides aminés, présentant de multiples épitopes aux lymphocytes T et B. la conclusion de cette étude impliquait que ce traitement au peptide est partiellement efficace pour réduire la réponse des lymphocytes T aux allergènes monovalents ou mulivalents. Il est aussi efficace pour la réduction de réponse anticorps à un allergène monovalent, mais reste d'une piètre efficacité pour réduire la réponse anticorps à un allergène multivalent.

2.2. REACTIONS ALLERGIQUES CROISEES ET CONSEQUENCES

2.2.1. Quelques rappels

Avant d'aborder la réaction croisée, il est indispensable de revenir sur quelques notion fondamentales d'immunologie générale :

- Est considérée comme antigène, toute molécule synthétique ou naturelle, reconnue par le système immunitaire d'un hôte immunocompétent, chez qui elle est capable d'engendrer une réponse immunitaire ou un état de tolérance et de réagir spécifiquement avec le produit de cette réponse.
- Sous l'effet d'un antigène, apparition spécifique de molécule de reconnaissance : immunoglobuline/ récepteurs des lymphocytes T, capable de se combiner stéréo spécifiquement

avec l'antigène et d'entraîner prolifération, différenciation des lymphocytes en cellules effectrices et cellules mémoires qui sont spécifiques de l'antigène.

- L'épitope est la plus petite configuration structurale d'une molécule antigénique, capable de se combiner avec le site complémentaire de la molécule de reconnaissance.
- On parle de réaction croisée lorsqu'une molécule de reconnaissance est capable de se combiner avec un antigène autre que celui qui a stimulé sa synthèse ; cette réaction est possible quand les deux antigènes ont en commun un plusieurs épitopes ; ou les deux antigènes ont des épitopes qui se ressemble suffisamment.

2.2.2. Allergie croisée et venin d'hymenoptère

Certains travaux ont démontré l'existence de réactions croisées entre le venin d'abeille, de guêpes et de frelon. Lors d' études d'inhibition – RAST (radio allergosorbent-test) à partir de sacs à venin entiers afin d'inhiber les affinités des allergènes de venins purifiés de différentes guêpes vespidés. il a aussi été procédé à des essais d'immuno - diffusion avec des sérum de lapin contre les protéines de venin purifiées. il a été démontré une réactivité croisée avec les hyaluronidases, les phospholipases et l'antigène 5s depuis les deux sous genres de guêpes *sensus stricto* (*Vespula squamosa* et *Vespula maculifrons, Dolichovespula maculata,* (frelon à tête blanche) et *Polistes exclamans* (guêpe du papier). La hyaluronidase et l'Ag 5 de la guêpe du papier sont moins apparentés à ceux des trois autres espèces qu'à ceux du frelon ou des guêpes. Il semblerait que la réaction immunologique croisée soit le principal mécanisme des sensibilités allergiques multiples au venins vespidés (environ 60% des cas). Les réactions immunologiques croisées entre les genres *Apis* et *Bombus* restent aussi très élevés, contrairement aux réaction croisées entre *Apidae* et *Vespidae* qui n'excèdent pas 20%. Une thérapie n'utilisant qu'un venin primaire pourrait être suffisant pour protéger des réactions croisées aux venins de *Vespidae*.

Une étude récente décrit pour la première fois le syndrome guêpe/ moustique. La réactivité allergénique croisée entre venin de guêpe *Vespula* et extrait de moustique et inversement repose sur plusieurs critères tel que la fréquence d'association entre sensibilisation au venin de guêpe *Vespula* et au moustique (de 30% à 91% selon les cas), des critères indirect telle l'augmentation parallèle des IgE spécifiques au venin de guêpe *Vespula* et au moustique chez un patient désensibilisé uniquement au moustique et n'ayant pas été repiqué par des guêpes ; enfin, sur des critères directs tels la technique d'inhibition du CAP RAST, qui s'est révélée positive dans les deux sens (IgE spécifiques au venin guêpe *Vespula* inhibé par l'extrait de moustique et inversement, l'électrophorèse, qui a permis de mettre en évidence une protéine commune au venin de guêpe *Vespula* et l'extrait de moustique, de poids moléculaire de l'ordre de 42 kDa et d'un point isoélectrique entre 4.5 et 5, l'étude immunoblot précise cette protéine commune de PM de 44 kDa qui pourrait correspondre à la Hyaluronidase.

2.3. L' IMMUNITE INTRA-NASALE, UNE METHODE D'AVENIR ?

Conçue pour la première fois par Dumber en 1913, la thérapie par administration intra-nasale de doses d'allergènes croissantes en vue d'atteindre l'hypo-sensibilisation a connu un renouveau dans les années 1979-86. Les rapports sur les effets secondaires de l'immunothérapie par injection, mis à jour dans la seconde partie des années 80, ont exacerbé l'intérêt pour l'immuno thérapie intra-nasale locale, en particulier pour son innocuité. Pour améliorer son efficacité, il a été développé une nouvelle méthode de formulation de la préparation de l'allergène, ainsi qu'un nouveau mode d'administration. Cela consiste à incorporer l'allergène à du lactose comme excipient inerte, avec une granulométrie contrôlée de 45 µm pour assurer l'impact sur la muqueuse nasale, en évitant le passage dans les voies respiratoires en avales. La poudre a été encapsulée dans de la gélatine et administrée par insufflateur nasal. L'activité biologique du produit a été mesurée par le test de provocation nasale spécifique chez des volontaires allergiques, et standardisée par inhibition RAST avec des préparations de référence.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

L'absorption d'allergènes dans le flux sanguin après une administration intra-nasale a été clairement démontrée par des expériences préliminaires chez le lapin. Les expériences plus approfondies chez des volontaires humains et avec un allergène radio marqué ont montré son apparition dans le plasma après 15-20 min et un pic 2-3 h après l'administration intra-nasale. Fait intéressant : une fraction significative d'allergène a été retenue sur la muqueuse nasale jusqu'à 48h après administration.

Une étude récente a apporté une contribution importante à notre connaissance des modifications induites par l'immunothérapie en intra-nasale. Giannarini et Maggi ont étudié trois groupes de patients allergiques au pollen de gazon selon leur immunothérapie : un groupe la subissant par voie cutanée, un autre par voie intra-nasale, et un troisième n'en suivant pas du tout.
Ils ont étudié les réponses en prolifération des PBMC (cellules mononucléaires périphériques sanguines) à l'allergène majeur de gazon (Rye $_1$) purifié avant traitement et pendant les périodes de pollinisation sur les 2 ans qui suivaient. La réponse de prolifération des lignées T à court terme, spécifique de l'anticorps, et la production par les PBMC de cytokines induites par l'allergène ont été mesurées. Les symptômes cliniques en saison et les taux d'IgE et IgG spécifiques à l'allergène ont aussi été évalués. Les deux régimes sous-cutané et intra-nasal semblent capables d'induire une variation notoire de la réponse de la prolifération des lymphocytes T périphériques à l'allergène de gazon. En fait, chez les patients non traités, une augmentation marquée de la réponse proliférative à l'allergène s'est déclenchée pendant les deux saisons de pollen, par rapport aux niveaux observés avant cette période. Par contraste, les réponses prolifératives produites par l'allergène sont restées inchangées, avant et après pollinisation chez les patients ayant suivi une immunothérapie sous-cutanée ou intra-nasale. Ces données suggèrent que l'immunothérapie intra-nasale, bien qu'incapable d'entraîner des changements dans la production d'IgE et d'IgG spécifiques à l'antigène, affecte la réponse des lymphocytes T CD_4^+ spécifiques de l'allergène. Cet effet a été attribué à l'induction d'une tolérance des lymphocytes T sur la base des phénomènes suivants : génération de lymphocytes T suppresseurs spécifiques de l'antigène, anergie clonale ou délétion extrathymique des T helpers réactifs à l'allergène, et une conversion des Th_2 en Th_1.

Un aspect de cette étude révèle que le même effet immunologique soit apparu selon ces deux techniques, alors que l'immunothérapie nasale utilise des doses totales 10 à 50 fois moindres que la voie sous-cutanée. L'explication réside dans le fait que la grande majorité des cellules T sont accumulées dans les ganglions lymphatiques qui drainent la muqueuse respiratoire supérieure. Donc, l'allergène introduit en intra-nasale, peut modifier les cellules T plus facilement que les allergènes introduits en sous-cutanée. Par contraste, après injection, une part substantielle de l'allergène est dispersée dans les tissus et organes sans activité allergénique, et est probablement détruite.

Ce produit novateur a passé neuf tests cliniques en double aveugle avec placebo. Dans toutes ces études, l'efficacité clinique a été démontrée, et validée par analyse statistique. Les effets secondaires étaient absents sauf pour deux études, dans laquelle de rares et légers effets secondaires locaux ont pu être enregistrés. La réactivité nasale, mesurée par des tests de provocation nasale spécifique de l'allergène, a décru dans toutes les études. Dans quatre d'entre elles, les IgE spécifiques du sérum ont été mesurées, et aucune variation significative n'a pu être observée.

En conclusion, l'efficacité de l'immunothérapie par voie intra-nasale a été largement démontrée. Cette efficacité a reçu la pleine acceptation du WHO $_{1997}$ Position Paper, qui a statué que « l'immunothérapie nasale fournit les preuves que cette forme de thérapies puisse être une alternative viable aux thérapies par injections parentérales en traitement des affections allergiques respiratoires ».

CONCLUSION

Nous avons donc pu constater que l’ordre des hyménoptères était considérable, tant par le nombre d’espèces que par son haut degré de complexité et de diversité des comportements que l’on y observe. La possession d’un appareil vulnérant dans certaines familles, les font redouter des hommes. C’est ainsi qu’un nombre non négligeable des accidents de la route sont dus aux abeilles ou aux guêpes, plus par leur présence que par leur piqûre.

Le venin, d’une composition complexe, comprend des enzymes, des protéines et des amines biogènes qui provoquent par leur injection un tableau clinique dont le pronostic peut aller du bénin jusqu'au très sombre selon la quantité de venin qui a été administrée en sachant tout de même qu’une piqûre unique est susceptible d’entraîner la mort d’une personne, ou d’un animal, du fait de la présence de méllitine, de phospholipase, de hyaluronidase ou d’antigène 5 qui sont des substances sensibilisantes et donc risquent d’induire une réaction allergique.

Le traitement d’urgence de ces réactions repose sur l’épinéphrine, sur une fluidothérapie adaptée et d’une médication adjuvante à base de corticoïdes et d’anti-histaminiques. Il ne faut pas oublier que le traitement le plus efficace reste la prévention. il semblerait facile d’éviter de se faire piquer en s’abstenant d’agacer ces petits bêtes, mais les accidents sont le plus souvent fortuits. Une immunothérapie spécifique au venin d’abeilles ou de *Vespidae* permet de prévenir les réactions de type allergique. Cette dernière se fait par injection de doses croissantes d’allergènes par voie sous cutanée et la voie intra nasale est encore à l’étude. La désensibilisation est monnaie courante chez l’homme mais est encore difficilement gérable chez l’animal.

Les protocoles ont évolués ces dernières années, nous sommes passés du protocole classique en quinze semaine à un protocole ultra accéléré en 3h30 en milieu hospitalier, il serait donc possible de commencer à envisager une immunothérapie spécifique chez l’animal de compagnie, la lourdeur de la mise en œuvre étant jusqu’à présent le principal écueil à son développement.

BIBLIOGRAPHIE

1-AKRE RD, GREENE A, MAC DONALD JF, LANDOLT PJ, DAVID HG-*Yellow jackets of america North of Mexico*- US Department of Agriculture, Agriculture Handbook n°552, 102p, 1981

2-*Animaux venimeux terrestres*-(Anonyme)-Intoxication, Pathologie du travail, Edition technique, FMC : 11-14, 1990

3-CALLAHAN PS, BLUM MS, WALKER JR-*Morphology and histology of the poison glands and sting of the imported fire ant, (Solenopsis Saevissima v. richteri Forel)*- Annals Entom. Soc. Ameerica, 52 : 573-590, 1959

4-COSTA H, PALMA MS-*Agelotoxin : a phospholipase A2 from the venom of the neotropical Social wasp cassununga (Agelaia pallipes pallipes)(Hymenoptera-Vespidae)*-TOXICON, 38 : 1367-1379, 2000

5-COWELL AK, COWELL RL, TYLER RD, NIEVES MA-*Severe systemic reaction of the venom from honeybee stings*-Journal of Allergy and Clinical Immunology, 93, 5 : 831-835, 1994

6-CZARNETZKI BM, THIELE Y, ROSENBACH T-*Evidence for leukotrienes in animal venom*-Journal of Allergy and Clinical Immunology, 85,2 :505-509, 1990

7-FALAGIANI P-*Intranasal immunotherapy*-Allergy, 54, Suppl. 58 : 53-55, 1999

8-GAULD I, BOLTON B-*The Hymenoptera*-Oxford University Press, 332p. ,1988

9-GOLTON RT, WILKES RD, SEYBOLD I-*Clinical Immunology-1 : Normal and abnornormal immune responses and systemic immune-mediated deases*-Small Animal Clinicien : 211-216, Feb 1983

10-GOYFFON M, HEURTAUT-*La fonction venimeuse*-1985

11-HASSOUN S-*L'allergie croisée*-Allergie et Immunologie 26(2) : 46-52, 1994

12-HAUGAARD L-*Immunologic effect of immunotherapy*-Allergy, 54, Suppl 58 : 56-58, 1999

13-HERMAN D-[*Allergic emergencies*]-la Revue de Praticien (Paris), 46 : 981-4, 1996

14-HERMANN HR, BLUM MS-*Defensive Mechanisms in the Social Hymenoptera,* in *Social Insect,* vol II, ed. by HR HERMANN, Academic Press, New York, 454p., 1981

15-HOFFMAN DR-*Hymenoptera venom proteins*- Advances in Experimental Medicine & Biology, 391 : 169-86, 1996

16-HOFFMAN DR-*Allergens in Hymenoptera venom XVIII-Immunoblotting studies of venom allergens*-J. Allergy Clin. Immunol., 80 : 307-13, 1987

17-HOFFMAN DR-*Allergens in Hymenoptera venom XIII : Isolation and purification of protein components from three species of vespid venomI*-J. Allergy Clin. Immunol., 75, 5 :599-605, 1985

18-HOFFMAN DR-*Allergens in Hymenoptera venom XIV : IgE binding activities of venom proteins from three species of vespids*-J. Allergy Clin. Immunol., 75 : 606-9, 1985

19-HOFFMAN DR-*Allergens in Hymenoptera venom XV : The immunologic basis of vespid venom cross-reactivity*-J. Allergy Clin. Immunol.,75 : 611-13, 1985

20-INCORVAIA C,PULLI S,PASTORELLO EA-*Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy*-Allergy, 54, Suppl 58 : 50-52, 1999

21-KING TP, LU G, AGOSTO H-*Antibody responses to bee melittin (Api m4) and hornet antigen 5 (Dol m5) in mice treated with the dominant T-cell epitope peptides*-J. Allergy Clin. Immunol., 101,3 : 397-403, 1998

22-KING TP-*Immunochemichal studies of stinging insect venom allergens*-Toxicon, 34 : 1455-1458, 1996

23-LANSARD A-*Venin d'abeilles et envenimation*-Th : Med. Vet, Alfort, 1980

24-MATSUURA M, YAMANE S-*Biology of the Vespine Wasp*-Springer verlag, Berlin, 323p., 1990
25-MICHELL AR-*What is shock ?*-J. Small Anim. Pract., 26 : 719-738, 1985
26-NOXON JO-*Urticaria and Angioedema*-Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), 6(4) :265-272, 1991
27-PIEK T, Editor-*Venom of Hymenoptera*-Academic Press, London, 570p., 1986
28-RANCE F, ABBAL M, BREMONT F, DUTAU G, [*Allergy to hymenoptera venoms in children*]-Archive de Pédiatrie, 6, Suppl. 1 : 555-605, 1999
29-REISMAN RE, MUELLER U, WYPYCH J, ELLIOT W, ARBESMAN CE-*Comparison of the allergenicity and antigenicity of yellow jacket and hornet venoms*-J. Allergy Clin. Immunol., 69 : 268-74, 1982
30-SABBAH A, HASSOUN S, DROUET M, LAURET MG, DOUCET M-[*The wasp/mosquito syndrome]*-Allergie et immunologie, 31(6) : 175-84, 1999
31- SABBAH A, DROUET M, SAINTE-LAUDY J, GIFFARD G, MINKHAR M-[*Histamine liberation in vitro or histamine release (HR). Study of the threshold of positivity in allergy to Hymenoptera venoms*]-Allergie et Immunologie 29(4) : 92-100, 1997
32-SANCHEZ F, BLANCA M, MIRANDA A, CARMONA MJ, GARCIA J, FERNANDEZ J, TORRES MJ, RONDON MC, JUAREZ C-*Comparison of Vespula germanica venoms obtained from different sources*-Int. Arch. Allergy Immunol., 104 : 385-389, 1994
33-SCHUMACHER MJ, TVETEN MS, EGEN NB-*Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings*-J. Allergy Clin. Immunol., 93, 5 : 831-835, 1994
34-STAMPFLI HR, BOURE L-[*Bee stings in the horse. Clinical case and litterature review*]-Prat. Vet. Equine, 31(123) : 29-32, 1999
35-STEVENS WJ-[*Immunotherapy for Allergic reactions*]-Acta Clinica Belgica, 53(2) : 66-72, 1998
36-VERVLOET D, CHARPIN D-[*Specific treatments in allergic diseases*]-La Revue du Praticien (Paris), 46 : 985-90, 1996
37-VOLCHEK GW, BUTTERFIELD JH, YUNGINGER JW, KLEE GG-*Elevated serum levels of calcitonin gene-related peptide in Hymenoptera sting- induced anaphylaxis*-J. Allergy Clin. Immunol., 102 : 149-51, 1998

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 LES HYMENOPTERES, ANIMAUX VENIMEUX 2

1. QUELS SONT LES HYMENOPTÈRES VENIMEUX. [1,8,10,24] 2
1.1. Principaux caractères définissant les Hyménoptères 2
1.2. Taxonomie 3
1.3. Les hyménoptères venimeux 5
1.3.1. Chrysidoidea 5
1.3.2. Vespoidea 6
1.3.3. Apoidea 9
2. MECANISME D'ACTION DE L'ENVENIMATION. [1,3,10,14,23,27,33] 11
2.1. L'appareil venimeux, un organe complexe 11
2.2. L'appareil venimeux un organe complexe 12
2.2.1. Une architecture commune 12
2.2.2. Et quelques spécificités 14
2.3. La piqûre et ses consequences 16
2.3.1. Les causes 16
2.3.2. Mécanisme 16
2.3.3. Ses conséquences 18

CHAPITRE 2 LES VENINS D'HYMENOPTERE 19

1. COMPOSITION DES VENINS D'HYMENOPTERE. [2,4,6,10,15,17,22,23,28,34] 19
1.1. généralité 19
1.2. Les différents composants 20
1.2.1. Des amines biogènes 20
1.2.2. Des peptides spécifiques 20
1.2.3. Des enzymes variées 22
2. PROPRIETES DES VENINS D'HYMENOPTERE [5,9,13,15,18,25,26,34,35,37] 24
2.1. Propriétés toxicologiques 24
2.2. Propriétés immunologiques 26
2.2.1. Rappels d'immunologie 26
2.2.2. Action immunologique des venins 31

CHAPITRE 3 LES TRAITEMENTS DE L'ENVENIMATION PAR LES HYMENOPTERES 33

1. LES TRAITEMENTS D'URGENCES [5,13,26,34] 33
1.1. Lors de symptômes peu étendus 33
1.2. lors d'effets systémiques 33
2. LES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES [7,11,12,16,18,19,20,21,28,29,30,32,36] 36
2.1. L'immunothérapie au venin 36
2.1.1. Effet immunologique de l'immunothérapie 36
2.1.2. Mise en place d'une immunothérapie au venin 38
2.2. réactions allergiques croisées et consequences 38
2.2.1. Quelques rappels 38
2.2.2. Allergie croisée et venin d'hymenoptère 39
2.3. L' immunité intra-nasale, une méthode d'avenir ? 39

Toulouse, 2002

NOM : PECAULT PRENOM : Fabrice

TITRE : L'ENVENIMATION PAR LES HYMENOPTERES

RESUME : Les hyménoptères aculéates, représentés par les Apidae et les Vespidae, sont pourvus d'un appareil venimeux formé d'un aiguillon et de glandes à venin. Le système musculaire permet son mouvement et l'injection du venin composé, de protéines d'enzymes et d'amines biogènes. Lors d'une envenimation, les réactions toxiques peuvent entraîner angio oedème, cardiopathie, coagulopathie, insuffisance rénale et troubles neurologiques. Les réactions allergiques risquent de provoquer des symptômes cutanés et gastro-intestinaux sans danger mortel, contrairement aux symptômes respiratoires et cardiovasculaire de la réaction anaphylactique. Le traitement d'urgence utilise l'épinéphrine, une fluidothérapie, des glucocorticoïde et des antihistaminiques. L'immunothérapie spécifique par injection ou inhalation de doses croissante d'antigène permet de prévenir les réactions allergiques.

MOTS-CLES : HYMENOPTERE/VENIN/ALLERGIE/THERAPEUTIQUE/ACULEATE