

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre-Antoine DARENE

Né le 30/07/1990 à Compiègne (60)

TITRE

Prise en charge de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères en cabinet de médecine générale : étude prospective auprès des médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire.

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Laurent MACHET, Dermato-vénéréologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Cyrille HOARAU, MCU-PH, Allergologie et Immunologie Clinique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Bernard RICHON, Médecine Générale – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Lo c DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr No l HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT	Théodora Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

I. Serment d'Hippocrate

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

II. Remerciements

Au professeur Laurent Machet, je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Nous ne nous sommes croisés que quelques fois en consultations de dermatologie allergologie mais vous m'avez tout de suite considéré et donné de précieux conseils sur cette partie si spécifique de l'allergologie que sont les allergies de contact.

Au professeur Sylvain Marchand-Adam, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. L'allergologie a un lien fort avec la pneumologie au sein du CHRU de Tours.

Au professeur Laurent Plantier, je vous remercie de votre participation au sein de ce jury. Nous avons eu l'occasion de nous croiser à quelques reprises lorsque j'étais en allergologie et ce fut avec intérêt que j'ai découvert l'hôpital de jour de pneumologie et les consultations au sein de ce service.

Au docteur Cyrille Hoarau, je vous remercie de m'avoir dirigé sur ce travail, pour votre soutien, vos précieux conseils et votre disponibilité ; mais aussi et surtout pour votre accueil chaleureux et bienveillant au cœur de cette belle famille qu'est l'allergologie tourangelle.

Au docteur Richon, Bernard, un grand merci à toi pour avoir accepté immédiatement de participer à mon jury, cela me touche beaucoup. J'ai passé un formidable dernier semestre au cabinet. Nous avons eu bien sûr l'occasion de bien travailler mais aussi de bien s'amuser lors des debriefing. Je suis ravi de te connaître sur Tours.

Au docteur Nouar, Dalila, un grand merci à toi de m'avoir si bien accueilli en allergologie. J'ai appris énormément à tes côtés et je suis impatient de continuer à apprendre auprès de toi ces prochaines années.

Au docteur Pauline Machet, merci à toi pour ton soutien et ta disponibilité. Je suis fier de poursuivre ton travail sur Blois où une nouvelle activité d'allergologie est née grâce à toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite fille à venir.

Au docteur Marion Dumont. Je me souviens avec plaisir des gardes de pédiatrie faites ensemble pendant lesquelles tu m'avais déjà soutenu et épaulé comme tu l'as fait ensuite en allergologie. Je suis très content de travailler encore quelques mois avec toi.

Au docteur El Gherrak. Merci à toi Hicham pour ce semestre très agréable dans cette superbe maison de santé qui va s'agrandir encore. Que de discussions engagées et désengagées

lors des repas du vendredi midi et de debriefings du soir te mettant systématiquement en retard pour le basket. Plein de bonheur avec l'heureux évènement à venir.

A Jérôme. Quel plaisir de t'avoir rencontré sur Tours. Tu es toujours disponible, de bonne humeur et je suis très content de savoir qu'on sera amené à travailler ensemble mais aussi à continuer nos soirées dans le centre de Tours.

A Marie. Je suis ravi d'avoir partagé ce semestre d'allergologie avec toi. Tu as montré de grandes compétences dès le début de ton internat et tu es et tu seras, j'en suis sûr, une parfaite première interne du D.E.S d'Allergologie.

A Clémence et Minaxie, mes co-chefs d'allergologie. Nous nous sommes soutenus lors des cours sur Paris puis Angers ces dernières années, et c'est un réel plaisir d'arriver avec vous dans le service d'Allergologie.

Au docteur Carré-Faure Marie-Chantal, je vous remercie pour votre accueil au sein du service d'allergologie mais aussi de votre cabinet. J'ai énormément appris à vos côtés et espère continuer à échanger avec vous pour profiter de votre expérience inégalable.

Au docteur Simon et docteur Faure, vous m'avez accueilli avec une grande gentillesse et m'avez fait découvrir l'allergologie dans les meilleures conditions possibles.

A toutes les équipes paramédicales du service d'allergologie, un grand merci à toutes et tous pour votre accueil. Votre gentillesse et vos compétences m'ont permis de découvrir l'allergologie sereinement. Je suis pressé de vous retrouver pour d'autres journées d'HDJ tous ensemble.

A Elie. Merci à toi pour ton aide précieuse pour les statistiques, tes conseils m'ont été indispensables. Nous nous étions bien entendu à Blois puis perdus de vue. Sache que ces retrouvailles travailleuses vont être une opportunité pour relancer une amitié qui ne demande qu'à s'épanouir.

Au docteur Rolin. Merci Isabelle pour la découverte de la médecine de campagne. Merci de m'avoir ouvert la porte de ta maison avec gentillesse et générosité tous les lundis midi.

Aux docteurs Jean-Marc Euvrard, François Trabut et Paul Guillon, je vous remercie tous les trois de m'avoir fait découvrir la médecine générale, merci pour votre aide, votre soutien et votre confiance, j'ai été dans les meilleures conditions pour aborder la médecine de ville.

A ma femme, Laura, tu as été, depuis le jour où je t'ai vue au centre de ma vie pour mon plus grand bonheur. Je te dois aujourd'hui un immense merci pour ton soutien indéfectible depuis toutes ces années. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi ! Quelle joie d'être aujourd'hui ton mari. Tu pourras toujours compter sur moi, je t'aime, ton Padou.

A mes parents, Nathalie et Olivier, j'ai réussi toutes ces années jusqu'à ce jour si important car vous avez été depuis le jour de ma naissance des parents merveilleux, attentionnés et bienveillants. Merci pour l'éducation que vous m'avez transmise, les valeurs, le respect, le travail et l'amour. C'est grâce à tout cela que j'ai pu aborder toutes les étapes de la vie sereinement. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma sœur Pauline, nous sommes côte à côte depuis maintenant vingt-six ans et tu m'as toujours soutenu et encouragé. Grâce à toi, j'ai eu une enfance heureuse pendant laquelle nous avons bien rigolé, joué tous les deux. Puis ce furent les études, chacun dans notre domaine et malgré cela tu as toujours suivi mon parcours, tu m'as toujours soutenu, conseillé et hébergé aussi dernièrement dans la capitale. J'ai toujours pu compter sur toi et cela m'est indispensable, donc un grand merci.

A mes petites sœurs Daphné et Anna. C'est avec émotion que je vous ai accueillies auprès de moi il y a maintenant quinze et douze ans. Vous me permettez de garder mon âme d'enfant quand je rentre sur Compiègne où je prends plaisir à vous battre à Mario-Kart.

A mes grands-parents. Merci à vous pour votre soutien depuis toujours. Je sais que vous êtes fiers de mon parcours et cette idée a été un véritable moteur pour moi durant toutes ces années.

A Thomas, mon meilleur ami. Que de chemins parcourus depuis les bancs de l'école primaire puis du collège, du lycée et surtout les années de médecine tous les deux. Je garde un souvenir merveilleux des années de colocation ensemble. Je suis très fier de ta réussite dans la radiothérapie, tu le mérites tellement. Ensemble, nous allons continuer à cultiver notre amitié et cela me réjouit.

A mes meilleurs amis, Paul-Nicolas, Colin et Jean-Gabriel. Depuis notre rencontre pour ce salon du jeux-vidéos à Paris alors que nous n'étions encore que des adolescents, ce ne sont que des bons moments passés avec vous. Vous avez été pendant toutes ces années un soutien extérieur indispensable. Cela m'a permis de sortir parfois la tête de l'eau et de me distraire grâce

à vous. Vous m'avez surtout appris à relativiser lorsque le stress prédominait chez moi. Best friends for ever.

A Marion, merci pour toutes ces années, merci d'avoir pris soin de Thomas, de Laura et aussi de moi. Que de bons moments passés sur Amiens tous les quatre puis sur Bordeaux.

A Bérénice, Hugo, Cécile, Romain, Hugo, Agathe, Léonie, Aude, Albin, Mathieu, Lyliia. Merci à vous pour les moments d'éclates tous ensemble, je suis vraiment heureux de faire partie de ce groupe d'amis.

A mon Parrain et Christine. Grâce à vous, j'étais comme chez moi à Amiens dès le début des études. Merci pour les petits plats, pour les sourires, pour les encouragements.

A ma Marraine et Sébast. C'est toujours avec un grand plaisir que je vous retrouve en famille pour se détendre, rigoler tous ensemble avec les cousins. Vivement Noël tous réunis !!

A ma maîtresse de conf' Sophie blonde, merci pour ton soutien ces dernières semaines, je me suis appuyé sur tes questionnements, tes doutes, tes avancées pour mon propre travail. Mais surtout merci pour tout depuis cette première année de médecine pendant laquelle tu m'as encouragé, entraîné, soutenu pour le travail puis au cours des nombreuses soirées amiénoises tous ensemble. Je suis très fier du docteur que tu es devenu.

A ma maîtresse de conf' Sophie brune. Dès le début de la première année, tu n'as été que de bons conseils et cela a continué jusqu'à récemment lorsque nous avons parlé de cette thèse. Je te souhaite plein de bonheur avec l'heureux évènement à venir.

Aux Blésois. Votre rencontre à l'arrivée en région Centre a été une vraie délivrance. Les soirées blésoises et tourangelles ensuite sont de véritables bouffées d'oxygène au milieu de l'internat.

Aux tourangeaux Cyril, Camille, Marianne, Guillaume, Mathilde et tous les autres. Grâce à vous, j'ai pu créer un groupe solide d'amis sur Tours sur lequel je peux compter et surtout avec lequel je peux m'éclater.

Aux Compiégnois. c'est toujours un plaisir de tous vous retrouver lors des retours aux sources, à Compiègne, pour raviver une amitié débutée depuis l'adolescence.

A toutes ma famille, tantes, oncles, cousins et cousines, grands oncles et grandes tantes, merci pour ces moments de joie tous ensemble en famille, je suis très fier de faire partie de votre famille.

III. Résumé

Prise en charge de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères en cabinet de médecine générale : étude prospective auprès des médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire.

Introduction : L'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste allergologue et le médecin traitant généraliste réalisant les rappels d'ITA. L'objectif était l'étude de la prise en charge des rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères en cabinet par les médecins généralistes.

Matériel et méthodes : Etude prospective consistant à l'envoi d'un questionnaire auprès de 1080 médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire.

Résultats : Au total, 190 médecins généralistes ont répondu au questionnaire soit un taux de réponses de 17,5 %. Parmi eux, 127 praticiens avaient déjà suivi un patient pour ITA aux venins d'hyménoptères et 51 praticiens avaient déjà observé des réactions secondaires à l'ITA. Seulement 55 % des praticiens ayant observé une réaction de grade II ont utilisé l'adrénaline en première intention. Le principal frein aux rappels était le risque de réaction sévère suite à la réalisation d'un rappel d'ITA au cabinet. Cependant, sur ce point, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les praticiens ayant déjà réalisé des rappels d'ITA et ceux n'en ayant jamais réalisé. Nous retrouvons 16 sur 124 praticiens soit 13 % qui déclarent avoir des difficultés pour la reconstitution du produit à injecter. Sur 190 praticiens, 63 ont déjà utilisé l'adrénaline dans leur exercice libéral. Seulement 114 praticiens possèdent des stylos auto-injecteur d'adrénaline (AIA) à disposition au cabinet.

Discussion et conclusion : Le risque de réactions secondaires aux rappels est le principal frein retrouvé. On retrouve une sous-utilisation de l'adrénaline dans le cadre des réactions anaphylactiques. Suite aux résultats, nous avons développé un protocole de prise en charge des réactions secondaires et de réalisation des rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères pour les médecins généralistes. Ce protocole devra faire la preuve de son utilité auprès des médecins généralistes.

IV. Summary

Management of venom immunotherapy to hymenoptera by general practitioners : a prospective study among Centre-Val de Loire region's general practitioners.

Introduction : Venom immunotherapy (VIT) to hymenoptera requires a close collaboration between the allergy specialist and the general practitioner performing the maintenance VIT. The purpose was to study the management of maintenance VIT by general practitioners.

Material and Methods : A prospective survey including sending a questionnaire to 1080 general practitioners in the Centre-Val de Loire region.

Results : Data showed 190 general practitioners who answered the questionnaire, represented a response rate of 17,5 %. Among them, 127 general practitioners had already follow a patient for VIT. Epinephrine has been used first line only by 55 % of general practitioners who observed a grade II reaction. The main obstacle to the maintenance VIT was the risk of severe reaction to the realization of maintenance VIT at the medical office. However, on this point, there was no significant difference between general practitioner who had already realized maintenance VIT and those who had never done. We find 16 out of 124 general practitioners represented a rate of 13 % who indicated difficulties in the reconstitution of the product to be injected. Also, 63 out of 190 general practitioners had already used epinephrine during their private practice. Only 114 general practitioners had epinephrine auto-injector available in the medical office.

Discussion and Conclusion : The risk of side effect of maintenance VIT is the main obstacle. This highlight an under-use of epinephrine in the context of anaphylactic reactions. Given the results, we have developed a protocol for treating the side effects and realizing maintenance VIT for the general practitioners. This protocol have to prove efficiency among general practitioners.

V. Table des matières

I.	SERMEN D'HIPPOCRATE.....	6
II.	REMERCIEMENTS	7
III.	RESUME	11
IV.	SUMMARY	12
V.	TABLE DES MATIERES.....	13
VI.	LISTE DES ABREVIATIONS	16
VII.	INTRODUCTION	18
VIII.	INTRODUCTION AUX HYMENOPTERES	20
VIII.1	ENTOMOLOGIE.....	20
VIII.2	COMPOSITION DES VENINS.....	24
IX.	L'ALLERGIE AUX VENINS D'HYMENOPTERES.....	26
IX.1	DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE	26
IX.1.1	<i>Hypersensibilité</i>	26
IX.1.1.1	Définition et rôle	26
IX.1.1.2	Classifications	26
IX.1.1.3	Physiopathologie.....	27
IX.1.2	<i>Anaphylaxie</i>	31
IX.1.2.1	Définition	31
IX.1.2.2	Classifications	32
IX.1.2.3	Physiopathologie.....	32
IX.2	EPIDEMIOLOGIE DE L'ALLERGIE AUX VENINS D'HYMENOPTERES.....	34
IX.3	MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CLASSIFICATIONS DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE AUX VENINS D'HYMENOPTERES..	35
IX.3.1	<i>Les différentes réactions</i>	35
IX.3.2	<i>Traduction clinique des réactions d'hypersensibilité immunologique aux venins d'hyménoptères</i> 39	
IX.4	DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ALLERGIE AUX VENINS D'HYMENOPTERES.....	41
IX.4.1	<i>L'interrogatoire</i>	41
IX.4.2	<i>Le bilan allergologique</i>	42
IX.4.2.1	Indications au bilan allergologique	42
IX.4.2.2	Les tests cutanés	42
IX.4.2.3	Les tests biologiques	43
IX.4.2.4	Le test d'activation des basophiles	43
IX.5	PRISE EN CHARGE D'UNE REACTION ALLERGIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES AU CABINET DE MEDECINE GENERALE :	44
IX.5.1	<i>Prise en charge des réactions locales étendues</i>	44
IX.5.2	<i>Prise en charge des réactions anaphylactiques</i>	45
IX.5.2.1	L'adrénaline.....	45
IX.5.2.2	Traitements complémentaires	45
IX.5.2.3	Conduite à tenir pratique devant une réaction généralisée suite à une piqûre d'hyménoptère.	46
IX.6	L'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES	49
IX.6.1	<i>Justification de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères</i>	49
IX.6.1.1	Définition et principe	49
IX.6.1.2	Mécanismes immunologiques.....	49
IX.6.1.3	Efficacité de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères.....	50
IX.6.2	<i>Indication à l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères</i>	51
IX.6.3	<i>Modalités pratiques de l'ITA aux venins d'hyménoptères</i>	53
IX.6.3.1	Choix du venin de désensibilisation	53

IX.6.3.2	Choix de la dose de venin	54
IX.6.3.3	Choix de la durée de désensibilisation	54
IX.6.3.4	Modalités pratiques d'administration.....	55
IX.6.3.5	Mise en route ou Ultra-Rush	55
IX.6.3.6	Règles de bonnes pratiques de l'injection de la dose de rappel.....	56
IX.6.4	<i>Tolérance, réactions secondaires</i>	58
X.	JUSTIFICATION DU TRAVAIL.....	59
X.1	CONTEXTE.....	59
X.2	QUESTION.....	60
X.3	OBJECTIF	60
XI.	MATERIELS ET METHODES	61
XI.1	POPULATION	61
XI.2	PREPARATION DU QUESTIONNAIRE.....	61
XI.2.1	<i>L'exercice médical</i>	62
XI.2.2	<i>Patientèle de désensibilisation</i>	62
XI.2.1	<i>Réalisation de l'ITA au venin d'hyménoptère</i>	62
XI.2.2	<i>Réactions secondaires à l'ITA aux venins d'hyménoptères</i>	63
XI.2.3	<i>Le stylo auto-injecteur d'adrénaline</i>	63
XI.2.4	<i>Relation médecin traitant – allergologue</i>	63
XI.3	DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE	64
XI.4	RECOLTE DES REPONSES.....	64
XI.5	STATISTIQUES	65
XII.	RESULTATS.....	66
XII.1	STATISTIQUES DESCRIPTIVES UNIVARIEES	66
XII.1.1	<i>Taux de réponses</i>	66
XII.1.2	<i>Questions sur l'exercice médical</i>	66
XII.1.3	<i>Questions sur la patientèle suivie pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères</i>	69
XII.1.4	<i>Réactions secondaires à l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères</i>	70
XII.1.5	<i>Réalisation de l'immunothérapie allergénique au venin d'hyménoptère</i>	72
XII.1.6	<i>Stylo d'adrénaline auto-injecteur</i>	74
XII.1.7	<i>Relation médecin traitant – allergologue</i>	76
XII.1.8	<i>Question ouverte</i>	79
XII.2	ANALYSES BIVARIEES.....	80
XIII.	DISCUSSION	84
XIII.1	INTERET PORTE A L'ETUDE	84
XIII.2	EXERCICE MEDICAL	84
XIII.3	PATIENTELE DE DESENSIBILISATION :	85
XIII.4	REALISATION DE L'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES.....	86
XIII.5	REACTIONS SECONDAIRES A L'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES	91
XIII.6	LE STYLO AUTO-INJECTEUR D'ADRENALINE (AIA).....	92
XIII.7	LES DOCUMENTS FOURNIS PAR L'ALLERGOLOGUE.....	94
XIII.8	RELATION MEDECIN TRAITANT – ALLERGOLOGUE	95
XIII.9	INTERET DU SUJET RESSENTI PAR LES MEDECINS GENERALISTES	95
XIII.10	BIAIS PRINCIPAUX DE L'ETUDE	96
XIV.	PERSPECTIVES ET PROPOSITIONS	97
XIV.1	PROPOSITION D'UNE FICHE PRATIQUE POUR LES RAPPELS D'ITA AUX VENINS D'HYMENOPTERES PAR LE MEDECIN GENERALISTE (ANNEXE 6).....	97
XIV.2	PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE SOINS EN CAS DE REACTION SECONDAIRE AUX RAPPELS D'ITA OU A UNE PIQURE AUX VENINS D'HYMENOPTERES (ANNEXE 7).....	98

XIV.3	DIFFUSION DES DOCUMENTS PROPOSES.....	98
XIV.4	RETOUR D'EXPERIENCE.....	99
XV.	CONCLUSION	100
XVI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	102
XVII.	ANNEXES.....	107
XVII.1	TABLEAUX.....	107
XVII.1.1	Tableau 1 : Classification Gell et Coombs.....	107
XVII.1.2	Tableau 2 : Critères diagnostiques de l'anaphylaxie par Sampson.....	108
XVII.1.3	Tableau 3 : Classification de Ring et Messmer.....	108
XVII.1.4	Tableau 4 : Classification de Müller.....	109
XVII.1.5	Tableau 5 : Traduction clinique des réactions d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères.....	109
XVII.1.6	Tableau 6 : Conduite à tenir devant une réaction généralisée anaphylactique suite à une piqûre d'hyménoptère.....	110
XVII.1.7	Tableau n°7 : Analyses bivariées des freins à la désensibilisation en fonction de la patientèle	111
XVII.1.8	Tableau n°8 : Analyses bivariées du délai d'arrivée du SAMU en fonction de la distance du SAU le plus proche	112
XVII.1.9	Tableau n°9 : Analyses bivariées du risque de réaction sévère comme frein à l'ITS au cabinet en fonction de la présence de stylos AIA au cabinet.....	112
XVII.1.10	Tableau n°10 : Analyses bivariées de l'utilisation d'adrénaline, de stylo auto-injecteur d'adrénaline (AIA) disponibles au cabinet et d'éducation au stylo en fonction du suivi de patients sous ITA	113
XVII.1.11	Tableau n°11 : Analyses bivariées de la présence de stylo AIA au cabinet en fonction de la distance du SAU proche	113
XVII.1.12	Tableau n°12 : Analyses bivariées de la mise à disposition de stylo « trainer » par les délégués médicaux en fonction de l'éducation au stylo AIA	113
XVII.1.13	Tableau n°13 : Analyses bivariées de la réalisation d'ITA en fonction d'un allergologue référent	114
XVII.1.14	Tableau n°14 : Analyses bivariées de l'intérêt pour une FMC en fonction du suivi d'un ou plusieurs patients pour ITA	114
XVII.2	ANNEXES.....	115
XVII.2.1	Annexe 1 : Nomenclature Task Force d'après EAACI, Johansson et al. (2001)	115
XVII.2.2	Annexe 2 : Hypersensibilité, nouvelle classification par l'Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM 2018)	116
XVII.2.3	Annexe 3 : Phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate.....	117
XVII.2.4	Annexe 4 : Protocole d'Ultra-Rush.....	118
XVII.2.1	Annexe 5 : Questionnaire de thèse.....	120
XVII.2.2	Annexe 6 : Fiche pratique pour les rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères par le médecin généraliste.....	124
XVII.2.3	Annexe 7 : Protocole de soins en cas de réaction suite à un rappel d'ITA ou une piqûre aux venins d'hyménoptères.....	126

VI. Liste des abréviations

Ac :	Anticorps
AIA :	Auto-Injecteur d'Adrénaline
ASSIM :	Association des enseignants d'Immunologie des universités de langue française
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CAT :	Conduite A Tenir
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CHR :	Centre Hospitalier Régional
CHRU :	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIM :	Classification Internationale des Maladies
CPS :	Carte Professionnelle de Santé
DEP :	Débit Expiratoire de Pointe
EAACI :	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
Fc :	Fraction Constante des anticorps
FMC :	Formation Médicale Continue
HTA :	Hypertension Artérielle
IDR :	Intradermo réaction
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IgE :	Immunoglobuline E
IgG :	Immunoglobuline G
IgM :	Immunoglobuline M
IL :	Interleukine
IM :	Intramusculaire
ITA :	Immunothérapie Allergénique

ITS : Immunothérapie Spécifique

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PKC : Protéine Kinase C

SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SFA : Société Française d'Allergologie

TGF : *Tumor Growth Factor*

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VII. Introduction

L'allergie aux venins d'hyménoptères constitue une partie non négligeable de l'activité en allergologie. Le seul traitement curatif est l'immunothérapie allergénique (ITA). Cette « désensibilisation » se fait par voie sous-cutanée, est longue et nécessite un suivi régulier. Le traitement se fait en relation étroite entre l'allergologue et le médecin traitant. Le premier permet de réaliser le diagnostic, de débiter le traitement puis de suivre l'ITA sur le long terme. Le médecin traitant, lui, a un rôle important de répétitions des injections ou rappels et de prise en charge du patient dans sa globalité.

Un article réalisé pour le réseau allergies graves ou sévères (Allergos) montrait en 2012 le recours massif à l'allergologue par les médecins généralistes dans les suites d'une réaction au venin d'hyménoptère. Ce recours massif vient, d'après cette étude, des risques connus en cas de nouvelle piqûre (1).

Malgré le lien important nécessaire, il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux évaluant le ressenti et les difficultés possibles des médecins généralistes vis-à-vis de la réalisation de cette désensibilisation. Dans notre pratique quotidienne, nous rencontrons certains médecins généralistes ne souhaitant pas réaliser les rappels de désensibilisation mais nous ne connaissons pas la ou les raisons. Suite à une enquête que nous avons réalisé en Juillet et Aout 2018, nous avons montré qu'en région Centre-Val de Loire en 2017, 30 % des patients ayant débuté une ITA aux venins d'hyménoptères ont rencontré des difficultés pour la réalisation des rappels mensuels avec leur médecin traitant. Parmi ces patients, 18 % ont trouvé une réticence initiale de la part de leur médecin traitant et 12 % ont été confrontés à un refus de la part de leur médecin traitant obligeant les patients à trouver un autre médecin généraliste ou à venir réaliser leurs rappels au sein de l'hôpital.

En cas de réaction sévère lors du rappel de l'ITA aux venins, l'adrénaline est le traitement de référence mais toutes les études montrent qu'il y a une méfiance de la part de tous les professionnels de santé, allergologues et médecins généralistes compris, quant à l'utilisation du stylo auto-injecteur.

Il semble nécessaire d'évaluer la gestion de l'ITA aux venins d'hyménoptères en faisant un état des lieux de l'activité de cette désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez les médecins généralistes.

L'objectif est l'étude de la prise en charge des rappels de l'ITA aux venins d'hyménoptères en cabinet par les médecins généralistes afin d'améliorer cette dernière.

VIII. Introduction aux hyménoptères

VIII.1 Entomologie

Les hyménoptères

Les hyménoptères constituent un ordre d'insectes. Dans le règne animal, la classe des insectes comporte une trentaine d'ordres regroupés dans des sous-classes. Ainsi, les hyménoptères sont représentés par l'ordre *hymenoptera* et appartiennent à la sous-classe des ptérygotes (porteurs d'ailes). Ces insectes à ailes sont les plus représentés parmi les insectes. Ils se séparent en deux sous-ordres, les exoptérygotes et les endoptérygotes dont font partie les Hyménoptères, eux-mêmes divisés en deux sous-ordres : les symphytes et les apocrites.

Les apocrites sont divisés en deux sections : les télébrants et les aculéates qui sont ceux qui nous intéressent dans notre travail car ils constituent les hyménoptères possédant un aiguillon venimeux avec lequel les femelles paralysent leurs proies ou piquent d'éventuels agresseurs. Ils comprennent essentiellement des guêpes, des abeilles et des fourmis. Toutes fournissent à leurs larves de la nourriture. Les fourmis sont omnivores tandis que les guêpes nourrissent leurs larves avec des proies et les abeilles leur apportent du nectar et du miel.

Un très grand nombre d'espèces de guêpes et d'abeilles sont solitaires mais toutes les fourmis et certaines espèces comme la Abeille domestique, les bourdons, les guêpes communes et le frelon ont une vie sociale très organisée (2).

Les guêpes

Les guêpes sociales, frelon, guêpes communes (*photo 1*) et polistes (*photo 2*) appartiennent toutes à la famille des vespidés et sont les plus fréquemment responsables de piqûres chez l'Homme en Europe. Les guêpes constituent des nids et des colonies. Les sociétés sont refondées chaque année. Elles comprennent des femelles ouvrières stériles, des sexués mâles et femelles reproducteurs qui quittent le nid au cours de l'été pour s'accoupler.

Les guêpes sociales ou polistes chassent les chenilles en grand nombre afin d'alimenter le nid.

Les guêpes communes ou *Vespula* ainsi que les frelons (*Vespa crabro*) n'ont qu'une seule reine. Elles consomment essentiellement de la viande de cadavre de vertébrés. Ainsi, une grosse colonie peut consommer entre 3 000 et 4 000 mouches au cours d'un été. Seules les ouvrières sont agressives. Une même guêpe peut piquer plusieurs fois car, contrairement à l'abeille domestique, son aiguillon reste attaché à son abdomen.

Photo 1 : la guêpe commune



Photo 2 : La guêpe poliste



Le frelon (*photo 3*), lui, est une grande guêpe jaune et rousse dont les ouvrières atteignent 2 cm et la reine 5cm. Il construit son nid en juin dans les troncs d'arbres creux, les trous des murailles, dans la terre ou dans les greniers. Les frelons capturent toutes sortes d'insectes mais sont aussi très avides de fruits mûrs dont ils peuvent détruire d'importantes quantités dans les vergers.

Le frelon asiatique (*photo 3*), *Vespa velutina nigrithorax*, est originaire d'Asie. Il a été signalé pour la première fois en France en 2005 dans le Lot-et-Garonne. Il s'est bien acclimaté et se répand progressivement, sa présence est actuellement signalée dans une quarantaine de départements. Il est plus petit que le frelon européen, de couleur plus sombre et présente des segments abdominaux bruns bordés d'une fine bande jaune. L'extrémité des pattes est jaune et c'est pour cette raison qu'on l'appelle également frelon à pattes jaunes.

Les nids, parfois de taille impressionnante (jusque 80 cm de diamètre), sont construits principalement dans le sommet des arbres, parfois à l'abri dans des hangars ou granges. Ils peuvent compter plus de 500 individus.

Ces frelons sont redoutés par les apiculteurs du fait de leur caractère prédateur envers les abeilles plus important que celui des frelons européens et n'ont pas de prédateur connu en Europe. Néanmoins, certains oiseaux comme les pics verts ont été observés pillant des nids. Le frelon asiatique ne montre pas d'agressivité particulière pour l'homme, même à proximité de son nid, et même en présence de mouvements ou de bruits importants. (3)

Photo 3 : Les Frelons



Frelon européen



Frelon asiatique

Les abeilles (photo 4)

Elles se nourrissent toutes de pollen et de nectar. La majorité d'entre elles sont solitaires. Néanmoins, il existe certaines abeilles qui vivent dans le même nid, notamment l'abeille domestique, *Apis mellifera*, dont la reine se distingue des ouvrières par sa taille plus grande et son abdomen plus allongé. Les mâles sont les faux-bourdons. En Europe, les abeilles sociales ou apidés sont représentées par les bourdons et l'abeille domestique. Ces espèces produisent toutes de la cire. Elle sert à la construction des cellules du nid ou des alvéoles de la ruche. Il y a donc des ruches naturelles et des ruches domestiques. L'activité d'apiculteur, exercée en tant que professionnel ou en amateur, est en constantes augmentation ces dernières années. Cela peut expliquer en partie une augmentation des allergies aux venins d'abeille observée également depuis plusieurs années (3).

Photo 4 : Les abeilles

Ouvrière



Reine



Mâle



VIII.2 Composition des venins

Venin de guêpe

Les volumes des venins de guêpe est de l'ordre de 10-15 microgrammes, et autour de 300 microgrammes chez le frelon *Vespa crabro*. Un allergène majeur se définit par un allergène reconnu chez plus de 50 % des patients allergiques à une même source allergénique. Les allergènes majeurs des vespides sont **l'antigène 5** et la **phospholipase A1**.

L'antigène 5 (Ves v5) est une protéine **absente du venin des apidés** et dont la fonction serait neurotoxique. La réactivité croisée est quasi-complète entre les différentes espèces de *Vespula* et de 58 à 67 % entre les espèces de *Polistes*. Il existe un recombinant avec un dosage réalisable en pratique (rVes v5).

La **phospholipase A1 (Ves v1)** est une enzyme digérant les membranes cellulaires. Elle est différente de la phospholipase A2 des abeilles et il n'y a pas de réactivité croisée entre ces familles. Cet allergène a également été cloné et peut être dosé en pratique (rVes v1). Les réactions croisées par les phospholipases A1 sont fréquentes entre les espèces de *Vespula*, moins avec les *Polistes*.

Enfin, la **hyaluronidase (Ves v2)** est un allergène glycosylé également cloné mais non encore disponible sous forme recombinante. C'est l'allergène le plus conservé parmi les allergènes d'hyménoptères. Il est considéré comme mineur chez les vespides **mais à une homologie de séquence importante avec la hyaluronidase d'abeille Api m2** et possède donc une réactivité croisée importante entre ces espèces.

Le venin de *Polistes* contient 2 allergènes majeurs communs aux vespides, la **phospholipase (Pol d1)** et **l'antigène 5 (Pol d5)** ainsi que la **hyaluronidase (Pol d2)** (4).

Venin d'abeille

Une abeille injecte par piqûre un volume plus important que la guêpe, de l'ordre de 50 à 140 microgrammes de protéines. Deux substances sont reconnues comme des allergènes majeurs, la **phospholipase A2** et la **hyaluronidase**. La mellitine est moins allergisante.

La **Phospholipase A2 (Api m1)** représente 10 à 15 % des protéines du venin d'abeille. C'est une glycoprotéine. Elle n'a pas de réactivité croisée avec les phospholipases des venins de vespides vues ci-dessus. Elle est reconnue par 90 % des patients allergiques au venin d'abeille ce qui en fait un allergène majeur. Elle est clonée et disponible sous forme recombinante (rApi m1) pour le titrage des IgE spécifiques.

La **hyaluronidase (Api m2)** est une glycoprotéine également. Elle représente 1 % du poids du venin. C'est également un allergène majeur et elle a également été clonée avec un recombinant disponible au titrage (rApi m2).

La **Mellitine (Api m4)** est un allergène spécifique de l'abeille et représente 50 % du poids du venin. C'est un polypeptide qui intervient dans les propriétés pro-inflammatoires, hémolytiques et cytotoxiques des venins. C'est elle qui est responsable de la douleur importante suite à une piqûre d'abeille et à la réaction inflammatoire persistante. Elle n'est qu'un allergène mineur, reconnu par 25 à 35 % des patients sensibilisés au venin d'abeille. Les recombinants ne sont pas encore disponibles (5).

IX. L'allergie aux venins d'hyménoptères

IX.1 Définitions et physiopathologie

IX.1.1 Hypersensibilité

IX.1.1.1 Définition et rôle

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme. Son rôle est d'assurer l'intégrité de l'organisme face aux agressions externes (**le non soi**) et à contrôler l'homéostasie notamment vis-à-vis de nos propres cellules (**le soi**).

Dans certains cas, cette réponse immunitaire devient excessive ou impropre et aboutit à la formation de lésions tissulaires et/ou de réactions inflammatoires : ce sont notamment les réactions d'hypersensibilité.

IX.1.1.2 Classifications

Initialement, les hypersensibilités ou allergies ont été différenciées en 4 types, en fonction de leur mécanisme physiopathologique : c'est la classification établie par Gell et Coombs en 1963 (*Tableau 1*).

Mais les avancées scientifiques ont remis en cause cette classification au vu de la complexité physiopathologique des différentes réactions. En 2001, l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) a proposé une nouvelle nomenclature basée sur les mécanismes physiopathologiques de l'allergie (*Annexe 1*) (6).

Avec cette nomenclature, le terme « hypersensibilité » est maintenant employé pour désigner les manifestations allergiques et non allergiques. Cette classification comprend néanmoins une incohérence. Les réactions non allergiques sont classées alors comme hypersensibilité non dépendant du système immunologique. Or il existe des réactions d'hypersensibilité non allergiques faisant intervenir le système immunitaire inné.

Une nouvelle classification est proposée par l'Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM) (*Annexe 2*). Cette classification permet de classer d'une part l'**hypersensibilité allergique, c'est-à-dire une réaction d'hypersensibilité dépendante d'une reconnaissance de l'antigène via le système immunitaire adaptatif**. Ces hypersensibilités allergiques sont soit IgE-dépendantes (ou hypersensibilité allergique immédiate) impliquant les immunoglobulines de type E (IgE), soit non IgE-dépendantes (ou hypersensibilité allergique retardée) impliquant des lymphocytes T (LT) ou des immunoglobulines type G (IgG). D'autre part, il y a des **réactions d'hypersensibilité immunologiques mais non allergiques qui sont dépendantes du système immunitaire inné** uniquement. C'est ce que l'on appelle l'**histaminolibération non spécifique**. D'autre part, il y a les **hypersensibilités non immunologiques donc ne dépendant pas directement du système immunitaire inné ou adaptatif**. Elles sont représentées entre autres par les déficits enzymatiques comme les angioœdème (aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), sartans ou gliptines) et par les effets toxiques propres à l'antigène.

IX.1.1.3 Physiopathologie

IX.1.1.3.1 Hypersensibilité immunologique

IX.1.1.3.1.1 Hypersensibilité immunologique allergique

Ce type d'hypersensibilité immunologique est dit allergique car fait intervenir les récepteurs et cellules de **l'immunité adaptative**.

IX.1.1.3.1.1.1 Hypersensibilité allergique immédiate (IgE-dépendante)

Phase précoce de l'hypersensibilité immédiate

Les réactions **d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante** sont déclenchées par l'interaction, lors de sa réintroduction dans un organisme, entre un antigène appelé alors

allergène et des anticorps de classe IgE qui lui sont spécifiques, fixés sur des cellules (mastocytes et basophiles principalement).

Pour se mettre en place, cette réaction nécessite 2 phases.

Une **première phase de sensibilisation** vis-à-vis de l'antigène, cliniquement muette, conduit à la synthèse des IgE spécifiques. Elle implique une reconnaissance de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigène, suivie d'une présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T qui permettent eux-mêmes une présentation aux lymphocytes B aboutissant à la sécrétion d'IgE spécifique de l'antigène par les plasmocytes. Ces anticorps IgE vont se fixer à leurs récepteurs spécifiques de haute affinité (FcεRI) et de faible affinité (FcεRIII ou CD23) portés par les mastocytes et les basophiles en grands nombres mais aussi par d'autres types cellulaires (éosinophiles, macrophages, cellules de Langerhans...).

Une **deuxième phase, effectrice**, survient lors de la réintroduction de l'antigène, et mettant en œuvre principalement les mastocytes. Les antigènes vont se fixer sur leurs récepteurs spécifiques que sont les IgE. Le pontage d'au moins 2 IgEs à la surface d'un même mastocyte va délivrer un signal destiné à la cellule porteuse ce qui va l'activer et entraîner la libération de ses médiateurs (*Annexe 3*).

Les cellules cibles de la réaction d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante sont essentiellement les mastocytes et les basophiles portant des IgE spécifiques des différents antigènes à leur surface. Ces cellules sont remplies de granulations contenant des médiateurs préformés (histamine, protéoglycanes, protéases neutres...).

L'activation des mastocytes entraîne leur dégranulation avec libération dans les tissus des médiateurs préformés (histamine, tryptase,...) qui induisent :

- une contraction des fibres musculaires lisses (bronchiques, intestinales...),
- une augmentation de la perméabilité vasculaire (aboutissant à l'œdème),
- une augmentation de la sécrétion des glandes à mucus (hypersécrétion bronchique, écoulement nasal...),
- une irritation des terminaisons nerveuses (prurit),
- un effet chémoattractif sur les autres cellules de l'inflammation allergique (éosinophiles, lymphocytes, macrophages...).

Hormis les médiateurs préformés, les mastocytes libèrent dans un 2nd temps des médiateurs néoformés à partir des phospholipides membranaires (PAF-acéther, métabolites de l'acide arachidonique comme les prostaglandines et les leucotriènes) mais aussi des cytokines (7).

Phase tardive de l'hypersensibilité immédiate

Contrairement à la phase précoce de l'hypersensibilité immédiate qui est dominée, dans les minutes qui suivent l'exposition antigénique, par des phénomènes spasmogènes et vasoactifs, la phase tardive est caractérisée par un infiltrat inflammatoire à polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles) et à cellules mononuclées (lymphocytes T et mono-macrophages).

Cette phase survient dans les 2 à 8 heures suivant le contact antigénique.

Cet afflux cellulaire est secondaire à la libération par les mastocytes, lors de la phase précoce, de médiateurs phospholipidiques, de cytokines chimio-attractives ou de croissance hématopoïétiques et de médiateurs induisant l'expression de molécules d'adhérence permettant le recrutement des cellules sur le foyer inflammatoire.

Les cellules recrutées, entre autres les éosinophiles, vont pouvoir libérer leurs médiateurs cytotoxiques aggravant alors les lésions tissulaires et pérennisant l'inflammation (7).

IX.1.1.3.1.1.2 Hypersensibilité allergique retardée (non IgE-dépendante)

Il s'agit de réactions d'hypersensibilité immunologique, parce qu'engageant le système immunitaire, allergique, parce que dépendant du système immunitaire adaptatif, mais non IgE-dépendante car ne mettant pas en jeu les IgEs. En effet, l'hypersensibilité immunologique allergique non IgE-dépendante fait intervenir des anticorps et/ou des lymphocytes T.

Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps

L'hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps s'observe quand des anticorps (Ac) de classe IgM ou IgG sont produits et dirigés contre des antigènes, naturels ou exogènes, portés par des cellules.

Ces anticorps sont alors capables de détruire la cellule par activation du complément ou par liaison entre la cellule cible recouverte d'anticorps et des cellules effectrices ayant des

récepteurs de la fraction constante des anticorps (Fc), aboutissant à une phagocytose par les macrophages.

Hypersensibilité par complexes immuns

Lors de toute réponse immunitaire, des complexes immuns antigènes-anticorps transitoires sont formés et ensuite phagocytés. Dans certains cas, ces complexes immuns sont formés de façon prolongée et sont alors pathogènes. Il y a les réactions par excès d'antigène (type maladie sérique) et les réactions par excès d'anticorps (type réaction d'Arthus).

Hypersensibilité dépendante des lymphocytes T

L'hypersensibilité retardée est une réaction à médiation cellulaire dépendante des lymphocytes T spécifiques d'antigènes qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires déterminant l'attraction et l'accumulation sur le site inflammatoire des cellules mononuclées (lymphocytes, mono-macrophages...).

IX.1.1.3.1.2 Hypersensibilité immunologique non allergique

Ce type d'hypersensibilité immunologique est dit non allergique car **ne fait pas intervenir le système immunitaire adaptatif**. C'est néanmoins une hypersensibilité **immunologique** car cela **fait intervenir le système immunitaire inné**. Cette hypersensibilité provoque un phénomène immunologique appelé histamino-libération non spécifique. On retrouve cela dans le groupe des maladies du mastocyte dont le chef de file est la mastocytose. On peut également retrouver ce type d'hypersensibilité dans des réactions d'histamino-libération non spécifique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux morphiniques, aux produits de contraste iodés ou aux quinolones.

IX.1.1.3.2 Hypersensibilité non immunologique

Il s'agit d'une **hypersensibilité ne mettant pas en jeu directement le système immunitaire**. Il s'agit principalement de réactions dues à la pharmacologie de certains médicaments, de déficits enzymatiques, de **l'effet toxique** propre à l'antigène comme cela peut

être le cas avec les venins d'hyménoptères ou encore une intolérance au lactose. Ces réactions peuvent être immédiates ou retardées.

IX.1.2 Anaphylaxie

IX.1.2.1 Définition

Depuis 2006 et Sampson (8), l'anaphylaxie est reconnue comme étant « une réaction d'hypersensibilité sérieuse de survenue rapide et pouvant entraîner la mort ». L'anaphylaxie se définit par des **symptômes liés à une libération d'histamine**. Ces derniers vont de **l'atteinte cutanéomuqueuse généralisée** (urticairique, prurit ou éruption, œdème des lèvres, de la langue, du pharynx), des symptômes respiratoires (dyspnée, bronchospasme, stridor), des **symptômes digestifs** (crampes et douleurs abdominales, vomissements, débâcle diarrhéique), des **symptômes cardio-vasculaires** (hypotension artérielle, syncope voir atteinte coronarienne) jusqu'au **collapsus et l'arrêt cardiaque**.

Sampson propose alors un tableau regroupant des critères en faveur du diagnostic d'anaphylaxie (*Tableau 2*). Aucun des critères de ce tableau ne possède une spécificité ou une sensibilité de 100 % ; cependant, ils permettent de reconnaître 95 % des cas d'anaphylaxie.

En terme de reconnaissance de classification, l'anaphylaxie a été reconnue spécifiquement seulement lors de la 11^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies (CIM) avec 11 codes selon la causes : (9)

- Anaphylaxie due à une allergie alimentaire
- Anaphylaxie due à un médicament
- Anaphylaxie due à un venin d'insectes
- Anaphylaxie due à un facteur physique : exercice, froid, autre, non spécifié
- Anaphylaxie due à un allergène inhalé
- Anaphylaxie due à un allergène de contact
- Anaphylaxie due à un désordre mastocytaire
- Anaphylaxie due à une autre cause
- Anaphylaxie de cause indéterminée

Et 3 codes selon la sévérité : léger, modéré, sévère.

IX.1.2.2 Classifications

La classification Ring et Messmer est la référence en termes de grade de sévérité des allergies immédiates (*Tableau 3*) (10). D'autres classifications existent, moins connues et non utilisées dans les différentes études. Dans le cadre des réactions anaphylactiques aux venins d'hyménoptères, la classification de Müller sert de référence dans de nombreuses études (*Tableau 4*). Néanmoins, ces classifications sont difficiles à utiliser en pratique pour le traitement de l'anaphylaxie.

IX.1.2.3 Physiopathologie

L'anaphylaxie est provoquée par la libération de médiateurs par les cellules de la réaction allergique. Le mécanisme est le plus souvent IgE-médié, néanmoins il existe d'authentique anaphylaxie non IgE-médiée que l'on appelait à tort auparavant « réactions anaphylactoïdes ». Comme nous l'avons vu avec la classification des hypersensibilités, l'anaphylaxie peut être immunologique ou non immunologique. Lorsqu'elle est immunologique, elle peut être allergique, c'est-à-dire mettant en jeu le système immunitaire adaptatif, ou être non allergique, c'est-à-dire mettant en jeu seulement le système immunitaire inné.

IX.1.2.3.1 Mécanisme IgE-dépendant de l'anaphylaxie

La réintroduction dans l'organisme d'un allergène vis-à-vis duquel un sujet s'est préalablement sensibilisé va entraîner le pontage, par l'allergène, de 2 molécules d'IgE spécifiques de l'allergène et l'activation des cellules porteuses des IgE (mastocytes, basophiles) (*Annexe 3*).

Cette activation entraîne, comme nous l'avons vu précédemment, une libération de médiateurs préformés puis néoformés et de cytokines.

La libération de ces médiateurs et cytokines déclenche des réactions diverses selon les organes :

- Au niveau du cœur, augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque (tachycardie), et une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire ;
- Au niveau des vaisseaux, une vasodilatation généralisée avec hypovolémie ;
- Au niveau des voies respiratoires, une vasodilatation générant une congestion avec œdème (bronchique et/ou laryngé et/ou de la muqueuse nasale) et la libération de médiateurs dont les effets constricteurs associées à l'œdème et à la sécrétion de mucus provoquent une obstruction respiratoire ;
- Au niveau cutané, phénomène de flush cutané avec prurit, érythème et œdème se traduisant par un œdème de Quincke et/ou une urticaire pouvant se généraliser ;
- Au niveau conjonctival et digestif, des phénomènes identique surviennent avec douleur abdominale brutale par œdème des muqueuses digestives voir diarrhée aiguë.

Ainsi, on remarque à nouveau que l'on peut présenter un tableau d'anaphylaxie sans choc vasoplégique ni hypotension artérielle qui sont des signes de gravité de l'anaphylaxie. Cette différence a une importance capitale quant à la précocité de prise en charge des réactions anaphylactiques.

IX.1.2.3.2 Mécanismes non IgE-dépendants

Ils sont de nature immunologique ou non immunologique, peuvent aboutir à des anaphylaxies cliniques mais sont moins fréquents que celles d'origine IgE-médiée.

En cas de mécanisme immunologique non allergique, il s'agit d'un **phénomène d'histaminolibération non spécifique**, faisant intervenir le **système immunitaire inné**. On peut observer alors une libération du contenu des granules sécrétoires des mastocytes. C'est par exemple le cas lors de la **mastocytose** qui peut donner des tableaux d'anaphylaxie sévère par histaminolibération non spécifique, donc un mécanisme immunologique mais non allergique car non dépendant du système immunitaire adaptatif.

En cas de mécanisme non immunologique, c'est l'**effet toxique direct du venin** qui peut être responsable de symptômes anaphylactiques.

IX.2 Epidémiologie de l'allergie aux venins d'hyménoptères

La prévalence des piqûres d'hyménoptères dans la population générale est élevée, néanmoins les chiffres varient en fonction des populations étudiées. En effet, le contexte de climat joue un rôle important sur cette prévalence (11). Ainsi, on estime, selon le climat, qu'entre 56,6 % et 94,5 % de la population générale adulte recevra au moins une fois une piqûre d'hyménoptère dans sa vie (12).

En terme de réactions anormales, la prévalence la plus élevée concerne les réactions locales étendues ou loco-régionales qui sont définies par un érythème en regard de la piqûre de plus de 10cm de diamètre persistant pendant plus de 24h. Ces réactions ne sont pas forcément d'origine immuno-allergique. Cette prévalence s'étend de 2,4 % à 26,4 % (et jusqu'à 38 % chez les apiculteurs) (13).

Pour les réactions systémiques, la prévalence en Europe est de 0,3 à 7,5 % pour les adultes (13) et jusqu'à 3,4 % pour les enfants (14). Ces réactions systémiques et potentiellement graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital et seraient responsables de 0,03 à 0,048 morts/million d'habitant/an à l'échelle internationale (13).

La prévalence de la sensibilisation varie entre 9,3 % et 38,7 % chez les adultes. Elle est très variable selon les études car elle dépend de l'exposition aux piqûres (type de population étudiée et localisation géographique) et de la technique utilisée (IgE spécifiques sériques ou tests cutanés). Une sensibilisation au venin d'hyménoptère apparaît chez plus de 30 % des adultes dans les semaines après une piqûre et disparaît spontanément dans 30 à 50 % des cas après 5 à 10 ans, mais elle peut aussi persister plusieurs décennies même en l'absence de nouvelle piqûre.

IX.3 Manifestations cliniques et classifications des réactions d'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères

Ces réactions sont classées en réactions locales, loco-régionales, systémiques de mécanismes anaphylactiques ou toxiques avec notamment l'envenimation massive. Les réactions pathologiques les plus fréquentes sont les formes loco-régionales. Les réactions systémiques anaphylactiques sont les plus fréquentes des réactions sévères, qu'elles soient de nature IgE-dépendantes ou non, et sont non négligeables car malgré leur faible prévalence, elles représentent un risque vital en cas de nouvelle piqûre et nécessite un bilan allergologique (15).

IX.3.1 Les différentes réactions

Réactions locales, loco-régionales et toxiques aux piqûres d'hyménoptères

La **forme locale** se définit par un œdème douloureux, prurigineux au site de la piqûre et pouvant durer de quelques heures à quelques jours. C'est la forme normale, conséquence directe de la toxicité du venin au point de piqûre avec une réaction immunitaire physiologique, normale et adaptée.

La **forme loco-régionale** présente une définition précise. Elle s'étend à partir du site de la piqûre sur plus de 10cm, persiste plus de 24h et peut toucher jusqu'à 2 articulations voisines. Cette forme doit être distinguée des formes systémiques (16). La physiopathologie des réactions loco-régionales n'est pas totalement connue. On reconnaît deux grands cadres. D'une part, celui des personnes et enfants présentant des réactions exagérées non spécifiques à tous les venins d'animaux piqueurs ; et d'autre part les patients développant ultérieurement des réactions exagérées à certains venins, voire qui s'aggravent au fur et à mesure des piqûres les rapprochant des patients présentant des manifestations systémiques allergiques. Actuellement, il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan allergologique et donc à prévoir une thérapeutique spécifique pour les réactions loco-régionales. Il y a une indication à un bilan allergologique néanmoins en cas d'aggravation progressive des symptômes pour un hyménoptère donné chez un patient exposé régulièrement à cette hyménoptère (17).

La **forme toxique** se présente par un éruption douloureuse, prurigineuse au site de la piqûre pouvant se confondre avec la forme locale ou loco-régionale.

Les réactions systémiques anaphylactiques

Elles sont relativement fréquentes et nécessitent un bilan allergologique afin de discuter d'une immunothérapie allergénique (ITA). Elles sont représentées par une atteinte multi-organes, un polymorphisme et peuvent atteindre tous les organes. Différents degrés de sévérité peuvent être rencontrés et il convient de ne pas négliger les formes les moins sévères de réactions systémiques anaphylactiques afin d'engager un bilan allergologique et de prévenir des réactions plus sévères en cas de nouvelle piqûre.

L'atteinte cutanéomuqueuse est la plus fréquente, représentée essentiellement par l'urticaire généralisée. En cas d'implication des tissus sous-cutanés, s'ajoute un angio-œdème dont la localisation la plus sévère est l'atteinte laryngée avec un risque d'œdème de Quincke dont la dysphonie peut être un des premiers signes.

Au niveau respiratoire, ce sera essentiellement un tableau de crise d'asthme typique qui pourra se manifester. Les mécanismes sont ceux de l'anaphylaxie atteignant les voies respiratoires, à savoir œdème, bronchoconstriction et sécrétion de mucus, le risque majeur étant l'asthme aigu grave.

Au niveau cardiocirculatoire, la vasodilatation généralisée secondaire au relargage des médiateurs préformés et néoformés peut aller du simple malaise au choc anaphylactique. Ces phénomènes vasoplégiques donnent en compensation une tachycardie.

Au niveau digestif, le phénomène d'œdème des muqueuses généré par les médiateurs préformés donnent un tableau de douleur abdominale notamment épigastrique intense avec des vomissements, nausées voir des troubles du transit à type de diarrhée aiguë. Ces phénomènes ne sont pas rares et constituent de vrais signes d'anaphylaxie sévère.

Enfin au niveau neurologique, les conséquences d'un choc anaphylactique avec donc l'hypotension artérielle peut donner des troubles visuels, des vertiges et des sensations d'ivresse (18).

Facteurs influençant la sévérité des réactions allergiques aux venins : (13)

L'âge du patient, 60 % des réactions généralisées chez l'enfant sont légères et ne concernent que la peau. Chez l'adulte, 70 % des réactions généralisées intègrent des symptômes respiratoires ou cardiovasculaires ; et ce d'autant plus que l'âge augmente.

Le sexe masculin est un facteur de risque indépendant, probablement du fait d'une exposition plus importante.

La sévérité de la réaction précédente est un facteur de risque indépendant de réactions plus sévères lors d'une piqûre ultérieure. Ce risque est de 20 % après une réaction anaphylactique légère à modérée selon la classification de Mueller et de 40 à 70 % après une réaction anaphylactique sévère. Cette donnée est d'autant plus importante qu'elle permet de comprendre l'importance d'un bilan allergologique et d'une prise en charge adaptée dès les signes d'anaphylaxie sévère même en l'absence de choc anaphylactique avec hypotension artérielle.

Le site de la piqûre est un facteur évident de sévérité. Une piqûre au visage, en capillaire à la pulpe du doigt ou au niveau des muqueuses buccales ou laryngées est plus à risque de réactions sévères avec mise en jeu du pronostic vital.

Le type d'hyménoptère fait varier les risques de réactions sévères. En effet, en milieu naturel, il y a un risque de réaction généralisée sévère plus important avec la guêpe qu'avec l'abeille. Ce risque est encore majoré par trois pour les piqûres de frelons par rapport aux piqûres d'abeilles et de guêpes.

Une maladie cardiovasculaire préexistante constitue un risque de développer une réaction anaphylactique plus sévère à risque léthal. Chez ces patients, l'anaphylaxie entraîne une hypoxémie myocardique due à l'athérosclérose au niveau des coronaires.

L'asthme est une pathologie respiratoire pouvant aggraver une réaction anaphylactique avec une décompensation respiratoire pouvant aboutir à l'asthme aiguë grave. Le risque de sévérité est d'autant plus marqué que la maladie asthmatique n'est pas contrôlée et cela constitue d'ailleurs une contre-indication à l'ITA.

La prise de certains traitements augmente la sévérité potentielle des réactions généralisées aux venins. C'est le cas des **bêtabloquants** qui par leurs particularités physicochimiques n'augmentent pas la fréquence des réactions généralisées mais augmentent leur sévérité. Pour les **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)** cela est moins évident au vu de la littérature mais néanmoins, l'étude de leur pharmacologie oriente vers un risque de

sévérité plus important des réactions généralisées aux venins. Les IEC sont décrits comme facteurs de risque de sévérité par les experts européens sur l'allergie aux venins d'hyménoptères. Ce même risque n'est pas démontré pour le moment pour les **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine** (sartans).

La mastocytose ou les désordres mastocytaires avec tryptase élevée. Le risque de réaction systémique sévère augmente de façon continue en fonction de la tryptasémie basale. Chez le patients porteurs d'une mastocytose, l'allergie aux venins d'hyménoptères est le principal facteur déclenchant d'anaphylaxie.

Les envenimations massives

Les réactions toxiques massives sont dues directement aux propriétés pharmacologiques du venin en tant que tel. Ces réactions sont secondaires à un nombre important de piqûres. Cette envenimation massive est une notion impliquant un nombre important de piqûres. *Apis mellifera* (européenne et africaine) est l'espèce d'abeille la plus fréquemment responsable d'accident par envenimation. Les frelons seraient plus dangereux que les guêpes, de par une plus grande quantité de venin injectée et une plus grande toxicité du venin. Les polistes et les bourdons sont peu impliqués dans des accidents d'envenimation massive, du fait du faible nombre d'insectes dans leurs colonies (19). Les attaques massives d'hyménoptères vont survenir suite à une intrusion menaçante dans leur territoire. Le nombre de piqûre reflète l'importance de la colonie ; elles seront d'une dizaine à une centaine pour les guêpes, de plusieurs milliers pour les abeilles. Les piqûres se localiseraient surtout au niveau du visage et du cou. Les enfants seraient plus fréquemment piqués (19).

En cas d'envenimation massive, on a des réactions localisées à chaque point de piqûre à type d'érythème douloureux, prurigineux avec œdème. A ces manifestations locales s'ajoutent des signes systémiques qui peuvent apparaître en moins de 24h, mais être aussi plus retardées (2 à 6 jours). Les symptômes systémiques vont être différents des signes d'anaphylaxie (19) (20) :

- une hémolyse engendrant une hémoglobinurie,
- une rhabdomyolyse avec myoglobulinurie, élévation des CPK et LDH,
- une atteinte hépatique avec élévation des enzymes hépatiques,
- une thrombocytopenie,
- une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë avec oligurie,
- une coagulopathie pouvant aboutir à une coagulation intravasculaire disséminée.

D'autres atteintes d'organes plus rares sont aussi rapportées :

- neurologique avec hallucinations, ischémie cérébrale ou optique, encéphalomyélite,
- cardiaque avec infarctus du myocarde, syndrome de Kounis.

Les décès sont surtout secondaires à l'insuffisance rénale aiguë ou l'arrêt cardiaque par effet toxique du venin.

IX.3.2 Traduction clinique des réactions d'hypersensibilité immunologique aux venins d'hyménoptères

Les différentes classifications sont précises mais difficiles à appréhender en pratique pour les médecins mais encore plus pour les patients. Nous proposons au sein du service d'Allergologie du CHRU de Tours une traduction clinique des différentes situations possibles avec deux catégories distinctes :

- Réaction anaphylactique non sévère,
- Réaction anaphylactique sévère justifiant l'utilisation de l'adrénaline comme premier traitement à entreprendre.

Ce protocole de soins est directement inspiré de celui qui est adopté au niveau national pour les Projets d'Accueil Individualisés (PAI) réalisé par le **groupe de l'allergie en milieu scolaire de la Société Française d'Allergologie (SFA)** (2018). Ceci est représenté dans le tableau ci-dessous (*Tableau 5*), ayant pour but de simplifier la prise de décision pour la thérapeutique à adapter en fonction de la réaction rencontrée :

Tableau 5 : Traduction clinique des réactions d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères

REACTION D'EMBLEE GRAVE ?

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Mains, pieds, cuir chevelu me démangent
- Je me sens mal ou bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes :

Cela peut être **grave** et encore plus **si plusieurs de ces signes sont associés**

REACTION PARAIT MODEREE ?

- Ma bouche pique ou gratte
- Mon nez coule
- Mes yeux piquent
- Mes lèvres gonflent
- Des plaques rouges qui démangent
- J'ai un peu mal au ventre
- et j'ai envie de vomir
- Autres signes :

**MAIS JE PARLE
et RESPIRE BIEN**

IX.4 Diagnostic positif de l'allergie aux venins d'hyménoptères

La mise en évidence de l'allergie à un venin d'hyménoptère se base sur des **éléments clinico-biologiques**.

IX.4.1 L'interrogatoire

En premier lieu, l'anamnèse par l'interrogatoire a une place primordiale. Cet interrogatoire devra être accentué sur des éléments importants pour caractériser l'allergie mais aussi sa sévérité.

Ainsi, il devra être accentué sur :

- le type d'insecte,
- les circonstances de l'accident,
- la chronologie des réactions,
- l'évaluation clinique,
- l'existence de facteurs aggravants et/ou de risque,
- la profession ou activité à risque (pompiers, apiculteurs, jardinier, ouvrier agricole, coureur...) (21).

Ces facteurs de risque sont l'âge, le sexe, la sévérité de la réaction précédente, le site de la piqûre, le type d'hyménoptère en cause, les maladies cardiovasculaires associées, les traitements en cours, les antécédents de mastocytose ou de tryptasémie élevée (13).

Cet interrogatoire va permettre d'évaluer la sévérité de la réaction et d'orienter vers une réaction d'ordre toxique liée directement aux propriétés pharmacologiques du venin et liée aux nombres de piqûres avec le risque d'envenimation massive ou vers une réaction d'hypersensibilité allergique.

IX.4.2 Le bilan allergologique

Il est constitué des **tests cutanés**, de la **recherche d'IgE spécifique** et plus récemment du **test d'activation des basophiles**.

IX.4.2.1 Indications au bilan allergologique

Les indications du bilan allergologique en cas de suspicion d'allergie aux venins d'hyménoptères sont les réactions systémiques ou les réactions anormales de l'organe piqué.

IX.4.2.2 Les tests cutanés

Ils sont indispensables au bilan allergologique et doivent être réalisés théoriquement au moins deux semaines après la réaction mais actuellement cette période réfractaire tend à s'étendre à 4 voire 6 semaines, selon les centres afin d'éviter les faux-négatifs (15).

Les risques de réaction systémique sont faibles mais néanmoins présents (22) et les recommandations préconisent donc de les réaliser dans un milieu hospitalier avec les moyens de réanimation adaptés, le plus souvent sous forme d'hôpital de jour.

Les tests débutent éventuellement par des **prick-tests** qui représentent un risque plus faible de réaction que les tests intradermiques (IDR) (22). Néanmoins leur sensibilité est faible et le risque allergique n'est pas nul, la **plupart des centres débutent ainsi directement par les IDR**. S'ils sont réalisés, les prick-tests négatifs doivent être confirmés par des IDR (15).

Pour les prick-tests, les dilutions débutent à 0,01 µg/ml et vont jusqu'à 1 µg/ml et pour les IDR de 0,001 à 1 µg/ml avec une quantité injectée de 0,05 ml (0,02 à 0,05 ml). La lecture est faite ensuite à 20 minutes. Au-delà de ces concentrations, les propriétés pharmacologiques histaminolibératrices des venins donnent de manière statistiquement significative des faux-positifs.

En termes de valeurs statistiques, les prick-tests ont une sensibilité faible mais les IDR ont une sensibilité de 90 % pour la concentration testée de 1 µg/ml.

En cas de tests négatifs malgré une histoire en faveur d'une réaction allergique et d'autant plus en cas de réaction systémique sévère, il est important de répéter les tests à un ou deux mois d'intervalle.

IX.4.2.3 Les tests biologiques

Ils sont constitués du dosage des IgE spécifiques et constituent une aide au diagnostic mais ne sont pas suffisants à eux seuls pour affirmer l'allergie aux venins d'hyménoptères. Leur positivité va permettre de confirmer le mécanisme IgE-dépendant et d'aider à préciser l'insecte en cause surtout en cas de tests cutanés positifs pour plusieurs venins d'hyménoptères.

En France, il est recommandé de réaliser les dosages des 3 venins (abeille, vespula et poliste) en venins entiers. On peut également compléter ces 3 dosages par les dosages des IgE spécifiques recombinant des allergènes majeurs de chaque hyménoptère (**rVes v1** et **v5** pour la vespula, **rPol d5** pour la poliste et **Api m1** pour l'abeille). Cela permet en cas d'IgE aux venins complets peu discriminants d'avoir des arguments supplémentaires en faveur de l'allergie pour tel ou tel insecte.

IX.4.2.4 Le test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles n'est pas indiqué de manière systématique mais peut aider au diagnostic, en plus des tests cutanés et IgE spécifiques, si les résultats sont discordants ou en cas de double positivité. Le principe est la mise en contact des basophiles du sang périphérique avec l'allergène suspecté ce qui entraîne une forte augmentation de l'expression membranaire des marqueurs (CD203c, CD63) mesurables ensuite par **cytométrie en flux**.

La sensibilité est comparable aux tests cutanés et les limites sont les mêmes qu'avec les tests cutanés à savoir la prise d'antihistaminique les jours précédents qui négativent les tests mais pas de risque de réaction du patient puisque ce test se fait in vitro (16).

Ces tests restent peu répandus, chers et nécessitent d'être validés.

Ils constituent néanmoins une technique d'avenir dans l'allergologie.

IX.5 Prise en charge d'une réaction allergique aux venins d'hyménoptères au cabinet de médecine générale :

IX.5.1 Prise en charge des réactions locales étendues

Le traitement des réactions locales étendues est symptomatique. Cela consiste en l'application localement de glace, voire de compresses stériles alcoolisées. Les antihistaminiques peuvent être utilisés pour lutter contre le prurit. Dans les réactions locales étendues plus sévères, on peut ajouter à ce traitement symptomatique une corticothérapie locale ou systémique courte afin de prévenir la réponse inflammatoire retardée. Il n'y a en théorie jamais d'indication à une antibiothérapie sauf en cas de surinfection du point de piqûre.

La question en cas de réactions locales étendues se pose d'adresser le patient à un allergologue. Les allergologues référents dans le domaine semblent être en faveur d'une consultation avec un allergologue pour les patients ayant présenté des réactions locales étendues. Les principales raisons sont **l'information au patient** sur les risques d'une future réaction et sur l'utilité ou non de réaliser des tests diagnostiques, voire de débiter une immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères ; et la **mise en place d'une trousse d'urgence avec éducation du patient**. Dans la majorité des cas, les réactions locales étendues ne justifient pas de tests diagnostiques cutanés ou biologiques ni d'immunothérapie allergénique du fait du risque faible d'évolution vers une réaction anaphylactique lors d'une piqûre ultérieure par le même hyménoptère. Ainsi, la consultation avec l'allergologue permet d'expliquer cela au patient mais aussi de dépister les quelques cas qui nécessiteraient des explorations complémentaires selon la réaction elle-même mais aussi les facteurs de risque associés (23).

IX.5.2 Prise en charge des réactions anaphylactiques

IX.5.2.1 L'adrénaline

L'adrénaline est la seule thérapeutique qui permet de réduire le nombre de décès par anaphylaxie, la durée des hospitalisations et le nombre d'hospitalisations en réanimation (24). C'est le médicament le plus efficace contre la vasoplégie et le bronchospasme du fait de son action vasoconstrictive α (antagonisant la vasodilatation induite par l'histamine) et son action tonicardiaque (inotrope et chronotrope) β_1 et bronchodilatatrice β_2 .

Ainsi, les *guidelines* internationales concluent toutes à l'adrénaline comme traitement de l'anaphylaxie et qui doit être administrée par voie intra-musculaire pour tous les patients présentant des manifestations anaphylactiques et cela le plus tôt possible (25). Il n'y a aucune contre-indication à l'adrénaline par voie intra-musculaire en cas de signes d'anaphylaxie (26). La dose administrée est de 0,01 mg/kg. Pour les adultes, la **dose recommandée est de 0,5 mg. Pour les enfants, la dose dépend du poids. Elle est de 0,15mg pour un poids entre 15 et 30kgs et de 0,30mg pour un poids supérieur à 30kgs** (25). Il existe pour cela des stylos auto-injecteurs d'adrénaline par voie intra-musculaire préremplis aux dosages de 0,15mg, 0,3mg et 0,5mg. En préhospitalier, toute injection d'adrénaline pour une réaction anaphylactique doit s'associer ensuite de l'appel des secours, les SMURs en France, afin d'hospitaliser le patient dans un centre adapté pour une surveillance au minimum de 6h pour toute anaphylaxie (27).

L'adrénaline par voie intra-musculaire notamment par stylo auto-injecteur d'adrénaline (AIA) est le traitement de référence reconnu à l'échelle internationale en terme d'efficacité, de sévérité, de rapidité d'action et ne possède aucune contre-indication en cas d'anaphylaxie sévère (26).

IX.5.2.2 Traitements complémentaires

Sans retarder l'injection d'adrénaline, le patient doit être installé, en attendant les secours, de manière adaptée selon les symptômes. La position de Trendelenburg stricte doit être adoptée si le patient présente une instabilité hémodynamique ou une sensation de malaise (28).

Le relevage et la mise debout doivent être proscrits en l'absence d'une prise en charge médicale par risque de désamorçage de la pompe cardiaque (29).

Les corticoïdes ne constituent pas un traitement d'urgence de l'anaphylaxie. Ils ne doivent donc pas être administrés en urgence et en aucun cas se substituer à l'injection d'adrénaline (27).

Les antihistaminiques H1 sont beaucoup utilisés. Ils n'ont néanmoins jamais démontré leur efficacité dans l'anaphylaxie sévère. Ils doivent, eux non plus, ne jamais se substituer à l'injection d'adrénaline. **En cas d'anaphylaxie non sévère (Tableau 5), les anti-histaminiques constituent le traitement de référence.** On peut associer une corticothérapie afin de prévenir l'effet « rebond » mais cela n'aura pas d'efficacité immédiate. Enfin, il convient, en cas d'urticaire aiguë généralisée, de surveiller le patient au moins 30 minutes afin de s'assurer de l'absence d'aggravation de la réaction.

Les β 2-mimétiques d'action rapide peuvent être indiquées en cas de bronchospasme associé, avec des bouffées inhalées à répéter ou un aérosol en attendant l'arrivée des secours. Cela reste un traitement complémentaire de l'anaphylaxie et ne doit pas retarder l'injection d'adrénaline d'autant plus que le bronchospasme est un des signes d'anaphylaxie et donc justifie seul, associé à une piqûre d'hyménoptère, l'injection d'adrénaline (30).

IX.5.2.3 Conduite à tenir pratique devant une réaction généralisée suite à une piqûre d'hyménoptère.

Comme vu précédemment, on peut dégager deux catégories de réactions anaphylactiques suite à une piqûre d'hyménoptère : d'origine IgE-médiée ou non IgE-médiée.

Il est impossible dans l'urgence d'une anaphylaxie sévère de distinguer les mécanismes responsables. L'indication de l'adrénaline ne se fait pas sur le mécanisme mais sur la clinique.

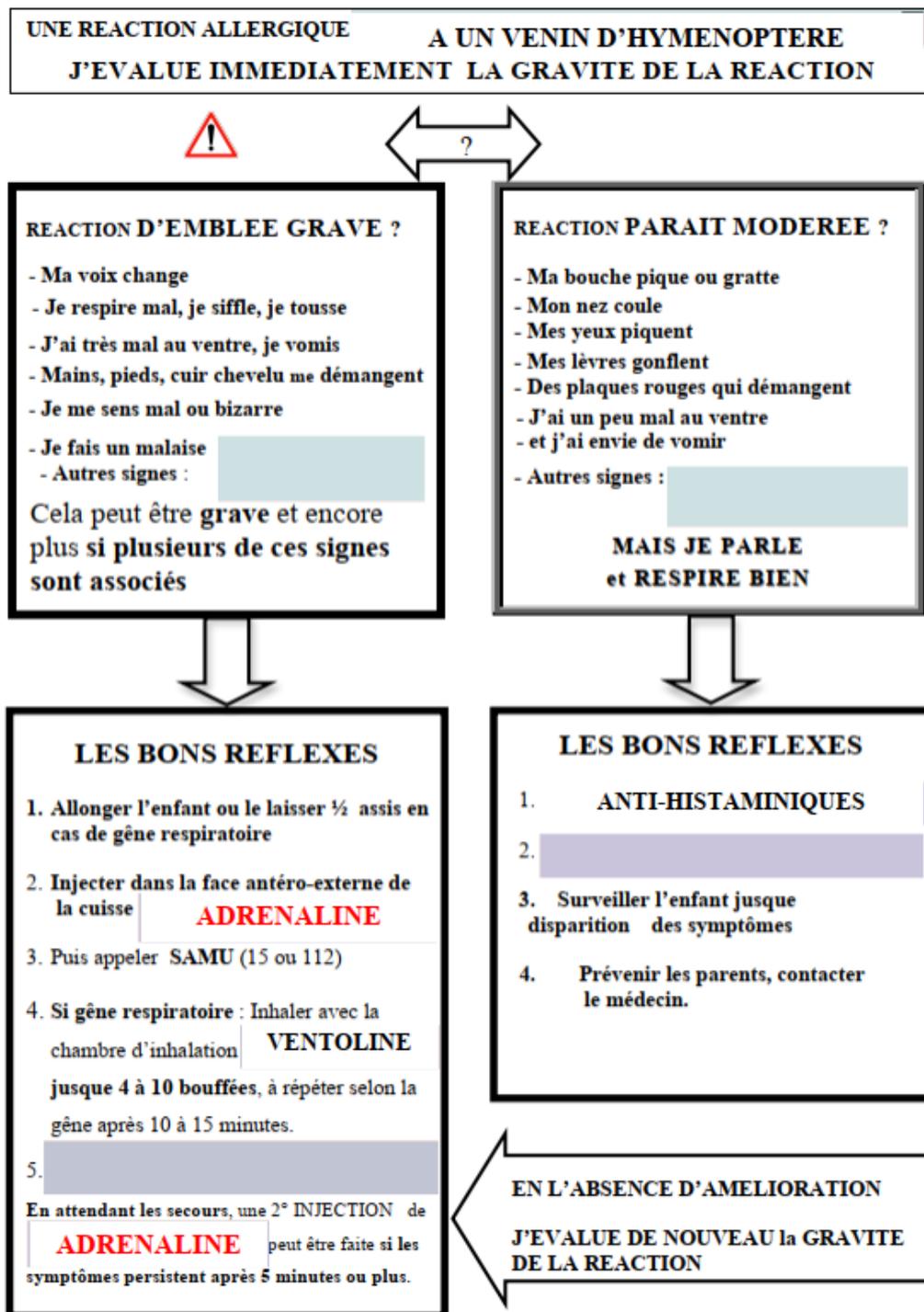
L'adrénaline est le plus souvent considérée comme la drogue de l'arrêt cardiaque. Mais en allergologie, c'est le traitement de référence de l'anaphylaxie (24). Or, comme nous l'avons vu, l'arrêt cardiaque constitue la forme clinique la plus sévère d'anaphylaxie. Mais, l'adrénaline doit s'envisager avant l'arrêt cardiaque ou hypotension artérielle car compte tenu de son mécanisme d'action, elle est d'autant plus efficace qu'il n'y a pas encore de collapsus.

Les classifications de Ring & Messmer et de Mueller sont impossibles à utiliser par les patients. En reprenant le tableau présentant la traduction clinique des réactions d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères (*Tableau 5*), le service d'allergologie propose une adaptation pratique de la conduite à tenir devant les signes d'anaphylaxie (*Tableau 6*).

La distinction entre réaction d'emblée grave (anaphylaxie sévère) et la réaction qui paraît modérée (anaphylaxie non sévère) permet de proposer ou non l'injection d'adrénaline et la conduite à tenir adaptée.

Il est bien précisé dans ce tableau l'importance de la surveillance. Une anaphylaxie paraissant modérée (anaphylaxie non sévère) peut évoluer vers une anaphylaxie sévère.

Tableau 6 : Conduite à tenir devant une réaction généralisée anaphylactique suite à une piqûre d'hyménoptère



IX.6 L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

IX.6.1 Justification de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

IX.6.1.1 Définition et principe

Les académies européennes et américaines d'allergologie ont uniformisé la terminologie pour cette classe thérapeutique visant à induire une immunotolérance aux allergènes. Le terme retenu est **ImmunoThérapie Allergénique (ITA)**. En anglais, ont été retenus *allergy immootherapy*, ou *allergen immunotherapy* si des allergènes sont administrés (31).

L'ITA consiste à administrer des doses progressivement croissantes d'allergènes contre lesquels un patient s'est sensibilisé et qui sont en relation avec la maladie présentée. L'ITA consiste à renforcer, diminuer ou modifier l'état immunitaire d'un individu.

Les objectifs de l'ITA de manière générale sont la réduction des symptômes, de la consommation médicamenteuse, et de l'amélioration de la qualité de vie des patients allergiques.

IX.6.1.2 Mécanismes immunologiques

Les mécanismes immunologiques intervenant dans l'acquisition d'une tolérance aux venins d'hyménoptères suite à l'ITA sont non totalement élucidés et pour certains mécanismes controversés. L'ITA réduit l'inflammation allergique et induit une hyposensibilisation, aussi bien cellulaire que tissulaire de l'allergène responsable.

La première phase de l'immunothérapie allergénique permet une réduction de réactivité des cellules effectrices notamment le mastocyte. Ce phénomène est rapide et présent dès le début de la désensibilisation mais non permanent. Parallèlement à ce phénomène transitoire va se mettre en place lors d'une deuxième phase la tolérance immunologique.

L'acquisition de cette tolérance immunologique fait intervenir les lymphocytes. Une diminution de la réponse des lymphocytes Th2 est observée durant la désensibilisation avec un switch des

lymphocytes Th2 vers les lymphocytes Th1. Parallèlement, on observe une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg) (32). Ces Treg sécrètent de l'interleukine 10 et du TGF bêta, médiateurs solubles ayant une action tolérogène. Ils freinent les cellules effectrices de l'inflammation allergique, telles que les mastocytes, basophiles et éosinophiles, ainsi que leurs cytokines. Ils agissent également sur les lymphocytes B, en diminuant la production d'IgE spécifiques et en induisant la production d'anticorps bloquants IgG4, dirigés contre les allergènes des venins.

Ainsi, il semblerait que l'ITA aux venins d'hyménoptères permette une anergie des cellules spécifiques de l'anaphylaxie via l'augmentation de la sécrétion de l'interleukine 10 (IL-10). Cette IL-10 est particulièrement sécrétée par cette sous-population de lymphocytes T appelés les lymphocytes T régulateurs.

Par ailleurs, comme nous le verrons en-dessous, les protocoles type « ultra-rush », contrairement aux protocoles classiques réalisés avant semblent permettre de repolariser la réponse lymphocytaire cellulaire de type Th2 vers Th1 de manière rapide et avec moins de réactions qu'en utilisant les autres protocoles rapides (33).

IX.6.1.3 Efficacité de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

L'efficacité de l'ITA est de 77 à 84 % pour le venin d'abeille et de 91 à 96 % pour le venin de guêpe vespula (34).

Au niveau de la rapidité de l'efficacité après l'ultra-rush, elle est courte avec 89 % des patients qui tolèrent une piqûre de venin de l'insecte responsable seulement à une semaine de la première dose de rappel après l'ultra-rush (35).

En terme de durée, peu d'études se sont penchées sur l'efficacité au long terme. Deux études montrent une récurrence de réaction systémique après 7 à 10 ans du traitement par ITA pour 7 à 7,5 % des patients pour le venin de guêpe vespula et 15,8 % pour le venin d'abeille (36).

Pour les enfants, l'efficacité à long terme est supérieure aux adultes avec 5 % de réactions modérées à sévères à plus de 20 ans de l'arrêt de l'ITA (37).

IX.6.2 Indication à l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

De nouvelles recommandations européennes ont été publiées en 2018 par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* et permettent d'avoir une centralisation des indications à l'ITA.

Ainsi, l'ITA aux venins d'hyménoptères est recommandée :

- chez les adultes et enfants ayant présenté une réaction systémique associant une atteinte d'organe en plus de l'urticaire généralisée, associée à une mise en évidence de la sensibilisation,
- chez les adultes présentant une réaction systémique à type d'urticaire généralisée si cela altère la qualité de vie,
- chez les adultes présentant des réactions loco-régionales étendues et récurrentes afin de réduire la durée et l'étendue de la réaction.

Deux situations de non indications sont également précisées :

- chez les individus présentant une sensibilisation isolée sans réaction clinique aux venins d'hyménoptères,
- chez les patients présentant des réactions locales ou loco-régionales sans argument clinique pour une réaction systémique anaphylactique (38).

Il y a également certaines indications qui sont à discuter selon le contexte :

- insuffisance cardiaque :
 - L'ITA peut être réalisée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque si cette insuffisance est stabilisée avant de commencer l'ITA.
- asthme :
 - L'ITA peut être réalisé après discussion avec les pneumologues si la maladie asthmatique est bien équilibrée et stable.
 - L'asthme sévère, non équilibré, constitue donc une contre-indication relative à l'ITA jusqu'à stabilisation de la maladie.
- traitement par bêta-bloquant :
 - Les bêta-bloquants peuvent être continués pendant l'ITA mais le patient doit être informé des risques.

- Mais il faut, autant que possible, tenter de substituer ce traitement par un autre avec avis du spécialiste concerné.
- traitement par Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) :
 - Un traitement par IEC peut être continué pendant l'ITA mais le patient doit être informé des risques.
- néoplasie :
 - En cas de néoplasie, l'ITA peut être recommandée en cas de risque allergique sévère si la pathologie cancéreuse sous-jacente est stable ou en rémission.
 - Une néoplasie en évolution ou récente ou en décompensation constitue une contre-indication relative à l'ITA.
- maladie auto-immune :
 - En cas de maladie auto-immune spécifique d'organe, l'ITA peut être recommandée si la maladie sous-jacente est stable.
- grossesse :
 - En cas de grossesse, l'ITA peut être continuée si le traitement était bien toléré avant la grossesse.

De ces situations particulières découlent des **contre-indications relatives** :

- **l'asthme sévère**, non équilibré ;
- **l'insuffisance cardiaque sévère ou en décompensation** ;
- les **bêta-bloquants** doivent être substitués par d'autres traitements si possible ;
- une **maladie auto-immune multi-organes** (ou systémique) doit nécessiter une discussion pluridisciplinaire avant d'envisager de débiter une ITA notamment si elle est de découverte récente ou non stabilisée

Il n'y a que deux **contre-indications absolues** reconnues :

- une **néoplasie en évolution**, en décompensation ou récente ;
- en cas de **grossesse**, l'ITA ne doit pas être débutée pendant la grossesse.

Cas de la mastocytose

L'association anaphylaxie aux venins d'hyménoptère et mastocytose est un facteur de risque de réaction sévère. Toute réaction anaphylactique systémique après piqûre d'hyménoptère doit faire rechercher cette pathologie par un dosage de la tryptase sérique intercritique qui, s'il est élevé, doit déclencher une enquête complémentaire à la recherche d'une mastocytose. Il faut relever également la faible sensibilisation des tests cutanés et des IgE spécifiques chez ces patients, susceptible de faire errer le diagnostic et remettre en question l'intérêt de l'ITA. Ces patients doivent pourtant être impérativement désensibilisés compte tenu du risque vital en cas de nouvelle piqûre d'hyménoptère, et ce même si l'ITA est plus fréquemment source de réaction syndromique dans cette population (39).

En cas d'intolérance ou d'anaphylaxie sévère au début de l'ITA, cette dernière pourra être poursuivie avec un traitement conjoint par **anti-IgE (omalizumab)**. Cette thérapeutique, associée à des antihistaminiques, permet de réduire les réactions syndromiques initiaux au cours de l'ITA et **d'améliorer la tolérance** de l'ITA, obligatoire chez ces patients.

IX.6.3 Modalités pratiques de l'ITA aux venins d'hyménoptères

IX.6.3.1 Choix du venin de désensibilisation

Suite à une réaction nécessitant une désensibilisation, c'est-à-dire une réaction systémique avec des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs, il y a donc une indication à l'ITA aux venins d'hyménoptères. Il faut alors décider à quel(s) venin(s) le patient doit être désensibilisé(s).

Il est alors proposé depuis de nombreuses années de s'appuyer sur les tests cutanés et/ou les IgEs spécifiques associés à l'interrogatoire pour savoir qui désensibiliser et avec quel venin.

Si l'insecte est identifié et que les tests cutanés et/ou les IgEs sont positifs pour cet insecte, il y a une indication à réaliser l'ITA pour cet insecte. Si d'autres tests cutanés et/ou IgEs sont positifs, alors il n'y a d'indication à l'ITA pour ces autres insectes qu'en cas de réactivité croisée possible. L'exemple type est l'allergie au venin de guêpe avec une positivité pour la guêpe *vespula* et la guêpe poliste. Il y a alors une indication, si le patient vit dans une zone à risque pour les deux venins de réaliser une double désensibilisation s'il existe des arguments pour une

double sensibilisation. En France, cela correspond au sud de la France pour la guêpe poliste tandis que la guêpe vespula est présente sur tout le territoire (40).

En cas d'insecte non identifié, la positivité des tests cutanés et/ou des IgEs spécifiques décident du venin en cause s'ils sont positifs à un seul venin. Si les tests cutanés et/ou les IgEs spécifiques sont positifs à plusieurs venins, on réalise une désensibilisation à chaque venin retrouvé positif, soit en même temps, soit l'une après l'autre en fonction du risque d'exposition du patient (apiculteur, lieu de vie) (40).

IX.6.3.2 Choix de la dose de venin

Dans la majorité des cas, la dose de maintenance est de 100 µg que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Il a été montré qu'une dose de 50 µg était moins efficace (41). Cette dose de 100 µg correspond environ à 2 piqûres d'abeille et 5 piqûres de guêpes.

Dans certaines situations, il a été montré une meilleure efficacité et protection avec une dose de rappel de 200 µg :

- patient présentant une réaction systémique lors d'une piqûre en cours de désensibilisation,
- patient présentant une réaction systémique lors d'un rappel de désensibilisation,
- patient présentant une mastocytose systémique (42).

IX.6.3.3 Choix de la durée de désensibilisation

La plupart des études montrent qu'il est nécessaire de réaliser des rappels de désensibilisation pendant un minimum de 5 ans pour avoir une efficacité suffisante sur le long terme (36).

Néanmoins, dans certaines situations, il est recommandé de poursuivre la désensibilisation à vie :

- patient avec risque élevé de nouvelles piqûres (apiculteurs, pompiers, évacuateurs de nids, ...),
- patient avec une mastocytose systémique,
- patient ayant présenté une réaction sévère pendant la désensibilisation.

IX.6.3.4 Modalités pratiques d'administration

Le venin pour l'ITA est un mélange de protéines issu d'extraits d'allergènes de l'insecte en cause. L'ITA consiste en des injections sous-cutanées de 100 µg de venin de manière mensuelle après la période d'ultra-rush.

Il s'agit de mélanger le produit prescrit sous forme lyophilisée avec du sérum physiologique, de secouer le flacon quelques minutes sans former de mousse et d'injecter une dose de 100 µg à chaque désensibilisation ou 200 µg selon certains critères et situations particulières décrites ci-dessus (*cf IX.3.2*), par voie sous-cutanée dans la face externe du bras, après avoir réalisé un test de retour veineux pour s'assurer de ne pas injecter en voie intraveineuse.

IX.6.3.5 Mise en route ou Ultra-Rush

La mise en route de l'ITA aux venins d'hyménoptères doit se faire par des spécialistes allergologues, dans un environnement sécurisé disposant d'un chariot d'urgence à proximité, des équipes entraînées et habituées à ce protocole et dans un établissement disposant au minimum de soins intensifs, voire d'une réanimation.

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été proposés depuis 1978 mais le protocole retenu aujourd'hui est celui qui arrive le plus rapidement à 100 µg qui est la dose cumulée assurant une efficacité de protection en cas de nouvelle piqûre de plus de 90 % pour les guêpes vespula et de 80 % pour les abeilles. L'efficacité et la protection du patient n'est pas en lien avec le protocole d'induction de tolérance, qui n'est limité que par la tolérance du patient vis-à-vis du protocole, mais par les doses de maintien mensuelles de 100 µg.

Ainsi, le protocole admis actuellement se déroule sur 3h30 (*Annexe 4*). Une dose initiale de 101 µg divisée en 6 injections au jour 1 est suivie au jour 15 d'une dose de 100 µg séparée en deux injections de 50 µg espacées de 30 minutes. Puis une dose de 100 µg au jour 45 en une injection est réalisée avant d'entamer une dose de rappel de 100 µg mensuelle.

IX.6.3.6 Règles de bonnes pratiques de l'injection de la dose de rappel

La dose de rappel mensuelle de 100 µg ou de 200 µg permet d'obtenir une efficacité de la désensibilisation pendant la durée de l'ITA et c'est la durée de l'ITA, de cinq années minimum, qui permet d'obtenir une protection à long terme. **Cette dose de rappel peut être effectuée soit dans le centre ayant initié l'ITA, soit par un allergologue mais dans la majorité des cas, cette injection se fait par le médecin traitant. Réaliser les doses de rappel nécessite d'avoir des compétences en allergie aux venins d'hyménoptères.**

Avant l'injection :

Le praticien réalisant l'injection doit avoir dans son cabinet les médicaments d'urgence, donc des antihistaminiques et de l'adrénaline, de préférence un stylo auto-injecteur d'adrénaline, qui présente, comme cité ci-dessus, la meilleure voie d'administration en termes de tolérance et d'efficacité en cas d'anaphylaxie sévère (40). Il est par ailleurs nécessaire

Le venin utilisé est donc ramené par le patient qui est allé le chercher à la pharmacie, gardé au frais avec des températures de conservation entre + 2°C et + 8°C.

Avant l'injection, le médecin s'assure de l'absence de facteurs favorisant les réactions allergiques généralisées :

- l'activité physique récente,
- une fièvre,
- une pathologie intercurrente.

Ceci s'associe à la prise des constantes, tension artérielle et fréquence cardiaque mais il n'y a pas de consensus établi sur cela.

Le médecin devra également s'assurer pour chaque injection de :

- la date de péremption du venin,
- la date de péremption des stylos AIA au cabinet.

L'injection :

Elle se réalise en **sous-cutanée** après reconstitution du produit. Il faut nettoyer avant la peau avec un antiseptique, piquer, faire le test du retour veineux puis injecter progressivement la quantité nécessaire pour 100 µg de venin. Ensuite, on peut masser la zone d'injection quelques secondes et comprimer pour éviter le saignement qui sera normalement minime.

En cas de mauvaise tolérance du patient pour la piqûre elle-même, il peut être proposé l'application d'un patch anesthésique local type EMLA® 1h30 avant l'injection.

Si une deuxième injection est nécessaire, elle se fait donc 30 minutes après, si la première n'a pas montré de réaction particulière, et de préférence sur l'autre bras ou sur la face antéro-externe des cuisses.

Après l'injection :

Après l'injection, il est fortement recommandé une **surveillance au cabinet pendant au minimum 30 minutes**. S'il existe plusieurs désensibilisations en même temps ou si la dose est de 200 µg, il faut faire une injection de 100 µg toutes les 30 minutes avec une surveillance de 30 minutes au cabinet après la dernière injection (40). Cette durée de 30 minutes a été définie suite à un article de Lockey en 1987 ayant montré que 73,3 % des réactions débutaient dans les 30 minutes suivant l'injection de l'ITA (43).

Le patient traité par ITA aux venins d'hyménoptères se voit délivrer lors de la mise en route de l'ITA un carnet de désensibilisation. Il est ainsi important à chaque rappel que le médecin réalisant le rappel de **remplir le carnet de désensibilisation** en précisant la date, la dose, le numéro de lot du flacon, et d'inscrire la date du prochain rappel.

IX.6.4 Tolérance, réactions secondaires

L'ITA au venin d'hyménoptère est en général bien tolérée notamment les doses de maintenance. Il y a néanmoins des réactions locales ou loco-régionales quasi-systématiques.

Il est ainsi habituel d'avoir une réaction inflammatoire en regard de la zone d'injection qui peut durer de quelques heures à quelques jours et qui est bien contrôlée, lorsqu'elle est gênante pour le patient, par l'administration concomitante d'antihistaminiques.

Par contre, il y a néanmoins un risque non négligeable de réactions systémiques. Il est décrit des facteurs de risque de réactions systémiques secondaires à l'ITA au venin d'hyménoptère :

- ITA au venin d'abeille,
- sexe féminin,
- période d'augmentation des doses ou ultra-rush (44).

Ces réactions systémiques sont évaluées à 20 % lors de la phase de progression des doses et ne sont que de 1,9 % lors des rappels mensuels.

Les réactions systémiques sont favorisées par la fièvre, une inflammation aiguë par une pathologie intercurrente ou encore une poussée d'HTA nécessitant donc avant l'injection un interrogatoire et une prise de fréquence cardiaque, de température et de tension artérielle.

X. Justification du travail

X.1 Contexte

Dans la population générale en Europe, la prévalence d'une réaction systémique secondaire à une piqûre par un hyménoptère est de 0,3 à 7,5 % pour les adultes et 3,4 % pour les enfants. Les réactions systémiques impliquent systématiquement un bilan allergologique avec tests cutanés et un dosage des IgEs spécifiques. Suite à ces tests, si une allergie est prouvée à un, voire plusieurs hyménoptères, il est alors proposé une immunothérapie allergénique (ITA) pour le ou les venins en cause. Cette désensibilisation nécessite des rappels mensuels pendant une durée de 5 ans minimum.

Il y a actuellement 479 allergologues exclusifs et 1200 praticiens (médecins généralistes, pédiatres, pneumologues, dermatologues) exerçant l'allergologie en France. Du fait de cette démographie des allergologues, ce sont en majorité les médecins traitants des patients qui réalisent ces rappels. Cela signifie qu'ils sont les plus proches du patient allergique pour réaliser ces rappels. Or, il n'y a pas lors des études médicales secondaires de formation spécifique à la désensibilisation aux venins d'hyménoptères. De même, aucune étude, à notre connaissance, n'a étudié le ressenti des médecins généralistes lors de la réalisation de cette désensibilisation.

Nous avons réalisé une **enquête téléphonique** pendant les mois de juillet et août 2018 auprès des patients ayant débuté une ITA au venin d'hyménoptère au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans en 2017. Il était posé comme questions aux patients les **difficultés rencontrées auprès de leur médecin traitant pour que ce dernier réalise les rappels d'ITA**. En cas de difficultés, une deuxième question consistait à déterminer si le médecin traitant avait accepté de réaliser les rappels ou si le patient avait dû trouver un autre médecin pour réaliser les rappels. Sur les 109 patients ayant débuté une ITA aux venins d'hyménoptères en 2017 en région Centre-Val de Loire, 30 % soit 32 patients ont rencontré des difficultés pour la réalisation des rappels mensuels avec leur médecin traitant. Parmi ces patients, 19 patients (18 %) ont trouvé une réticence initiale de leur médecin traitant et 13 patients (12 %) ont été confrontés à un refus de la part de leur médecin traitant obligeant les patients à trouver un autre médecin généraliste, un allergologue de ville ou à venir réaliser les rappels au sein du centre hospitalier.

X.2 Question

Comment s'organise la prise en charge de l'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères en cabinet de ville par les médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire ?

X.3 Objectif

Etude de la prise en charge de l'ITA aux venins d'hyménoptères en cabinet de ville par les médecins généralistes afin de faciliter cette dernière en élaborant des protocoles de prise en charge.

XI. Matériels et méthodes

XI.1 Population

L'étude visait à être la plus exhaustive possible ciblant l'ensemble des médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire indépendamment de leur âge, sexe, années d'expérience, milieu d'exercice, mode d'exercice en matière de médecine d'urgence et d'allergologie.

Notre population d'étude était donc tous les médecins généralistes de la région Centre-Val de Loire regroupant 6 départements :

- Le Cher (18)
- L'Eure-et-Loir (28)
- L'Indre (36)
- L'Indre-et-Loire (37)
- Le Loir-et-Cher (41)
- Le Loiret (45)

XI.2 Préparation du questionnaire

Pour répondre à la question, il a été rédigé un questionnaire adressé aux médecins généralistes.

Afin d'obtenir un nombre conséquent de réponses, nous avons rédigé un questionnaire court, sous forme de questions fermées, pour la plupart en réponse binaire oui ou non et pour les autres sous formes de plusieurs propositions possibles.

Le questionnaire a été divisé en 7 parties différentes : exercice médical, patientèle de désensibilisation, réactions secondaires à l'ITA, réalisation de l'ITA, stylo d'adrénaline auto-injecteur, éducation au stylo auto-injecteur et relation médecin traitant – allergologue (*Annexe 5*).

XI.2.1 L'exercice médical

Cette partie introduit le questionnaire et permet de faire des comparaisons épidémiologiques sur les différents médecins généralistes mais aussi de cerner leur activité en lien avec l'ITA aux venins d'hyménoptères au cabinet médical, notamment les distances avec les services d'urgence et les spécialistes allergologues. Il y a donc dans le questionnaire des questions sur l'âge, le type d'exercice urbain, semi-urbain ou rural, le département d'exercice car en région Centre-Val de Loire l'offre de soins en allergologie est très variable d'une région à l'autre.

XI.2.2 Patientèle de désensibilisation

Cela permet, pour interpréter les résultats de connaître les proportions de médecins généralistes déjà concernés par l'ITA aux venins d'hyménoptères.

XI.2.1 Réalisation de l'ITA au venin d'hyménoptère

Les questions de cette partie portent sur la réalisation elle-même de l'ITA en rappel et questionnent sur les freins rencontrés lors de l'ITA. Pour évaluer les éventuels freins, un premier questionnaire a été envoyé à une dizaine de médecins généralistes avec une demande de commentaires. Ces dix médecins réalisaient ou avaient réalisé des ITA aux venins d'hyménoptères.. Les principales raisons étaient le manque de temps, le risque de réaction sévère, le manque de rémunération de l'acte et le manque d'observance des patients.

On a dégagé de la notion de « manque de temps » deux questions temporelles différentes : d'une part le manque de temps pour réaliser le rappel d'ITA lors d'une consultation ; et d'autre part, le manque de temps mensuel à la répétition des rappels.

Dans l'objectif de créer des documents adaptés pour les praticiens, a été posée une question sur la reconstitution du produit et les éventuelles difficultés rencontrées avec ce produit.

XI.2.2 Réactions secondaires à l'ITA aux venins d'hyménoptères

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions systémiques à la désensibilisation sont rares pendant la phase de rappels, néanmoins cela peut arriver. Il convenait donc de poser la question des différentes réactions secondaires observées, des réactions locales ou locorégionales fréquentes et non graves aux réactions anaphylactiques systémiques nécessitant l'administration du stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas de sévérité. En fonction des praticiens ayant déjà été confrontés à une réaction secondaire à l'ITA aux venins d'hyménoptères, une question sur les thérapeutiques utilisées était posée.

XI.2.3 Le stylo auto-injecteur d'adrénaline

La 5^{ème} et 6^{ème} partie concerne le stylo auto-injecteur d'adrénaline. Comme nous l'avons vu, le stylo auto-injecteur d'adrénaline est le traitement de choix de la réaction anaphylactique sévère. La classification de Ring et Messmer étant la plus connue et diffusée auprès des professionnels de santé, les questions en rapport avec les réactions anaphylactiques ont été basées sur cette classification. Les questions portent sur l'utilisation du stylo, l'éducation faite au stylo par le médecin généraliste, la mise à disposition de stylo de démonstration type « trainer » et la remise de protocole écrit au patient.

XI.2.4 Relation médecin traitant – allergologue

Cette dernière partie pose les questions en rapport avec la relation entretenue par le médecin traitant et les allergologues. L'offre de soins en allergologie étant très limitée, notamment en région Centre-Val de Loire, il est important d'avoir un retour sur le ressenti des médecins généralistes envers les allergologues et de savoir si ce lien parfois lointain constitue un frein dans la prise en charge de l'ITA aux venins d'hyménoptères par les généralistes.

XI.3 Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé d'une part par **boîte mail** de manière anonymisée. Le conseil de l'ordre des médecins de la région Centre-Val de Loire a diffusé, en son nom, auprès de **1000 généralistes** répartis dans toute la région le questionnaire qui a été rédigé via la **plateforme GoogleForm**.

D'autre part, afin de garantir un nombre de réponses satisfaisant de médecins généralistes réalisant une désensibilisation actuellement, il a été envoyé par **voie postale** le questionnaire auprès des médecins traitants des patients venus pour débiter une désensibilisation au CHRU de Tours entre l'année 2016 et 2017. Les adresses postales de ces médecins traitants ont été récupérées via les informations présentes sur le dossier informatique des patients venus en hôpital de jour d'allergologie pour débiter une désensibilisation à un venin d'hyménoptère entre 2016 et 2017. Les questionnaires étaient envoyés avec une lettre préimbrée de retour au secrétariat du service d'Allergologie du CHRU de Tours.

XI.4 Récolte des réponses

Les questionnaires ont été envoyés par voie postale et via le conseil de l'Ordre de la région Centre-Val de Loire le **15 avril 2018** et la période de récolte des questionnaires s'est étalée sur un mois avec une fin de collection des réponses au **17 mai 2018**.

Les secrétaires du service d'Allergologie récupéraient les lettres, les ouvraient et remettaient aux investigateurs de cette étude les questionnaires. Ainsi, les investigateurs n'avaient pas connaissance des médecins traitants ayant répondu aux questionnaires papier. De même, le conseil de l'ordre a diffusé en son nom le questionnaire en ligne et donc les investigateurs de cette étude ne connaissent ni les noms, ni les adresses mails des médecins généralistes ayant répondu en ligne au questionnaire.

XI.5 Statistiques

Les données issues des questionnaires ont été recueillies dans un tableur Excel.

Chaque question faisait l'objet d'une colonne alors que chaque questionnaire représentait une ligne.

Les données recueillies ont fait l'objet d'une analyse descriptive qualitative univariée. Pour chaque variable qualitative était analysée la fréquence des réponses transcrites dans un tableau de pourcentage et présentées sous forme de graphiques en secteurs ou en histogrammes.

Des tests bivariés analysaient les fréquences des déterminants en fonction de certaines caractéristiques propres recherchées. Cela a été réalisé via le logiciel XLSTAT[®] comme add-on du logiciel Excel de Microsoft[®] avec préparation informatique automatisée de tableaux de contingence.

Le critère de significativité était défini par $p < 0,05$.

XII. Résultats

XII.1 Statistiques descriptives univariées

XII.1.1 Taux de réponses

Le questionnaire a été envoyé à 1000 médecins de la région Centre-Val de Loire par voie informatique via le conseil de l'ordre des médecins de la région Centre-Val de Loire.

Le questionnaire a été envoyé à 80 médecins du département d'Indre-et-Loire par voie postale.

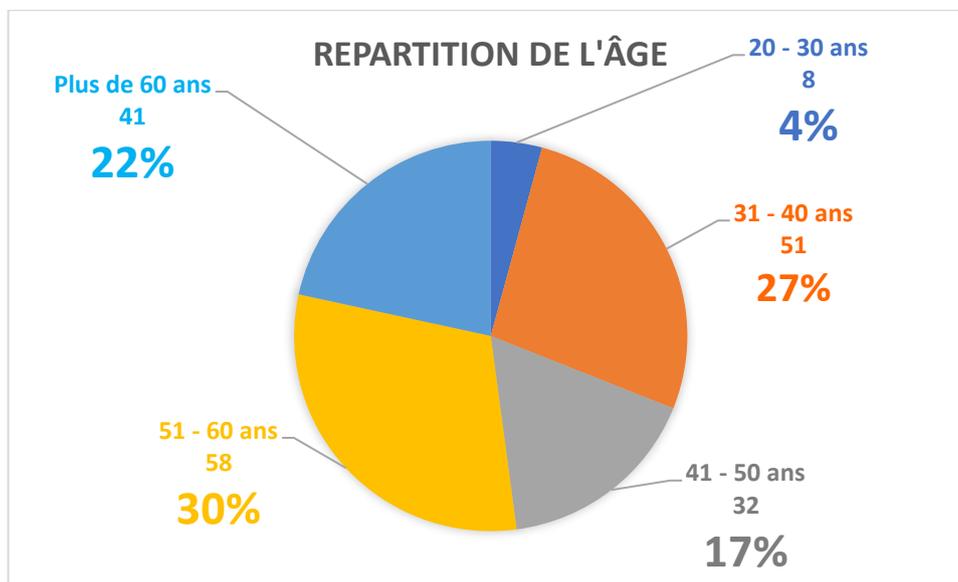
Il y a eu 190 réponses au questionnaire soit un taux de 17 % de réponses. Nous avons obtenu 144 réponses via le questionnaire en ligne GoogleForm soit 14,4 % de réponses et 46 réponses via le questionnaire identique envoyé par voie postale soit 58 % de réponses.

Les réponses sont affichées en secteurs ou histogrammes avec le format d'étiquette suivant : titre de la catégorie, nombre de réponses dans cette catégorie, pourcentage de réponses correspondant à la catégorie inscrit chacun sur une ligne

XII.1.2 Questions sur l'exercice médical

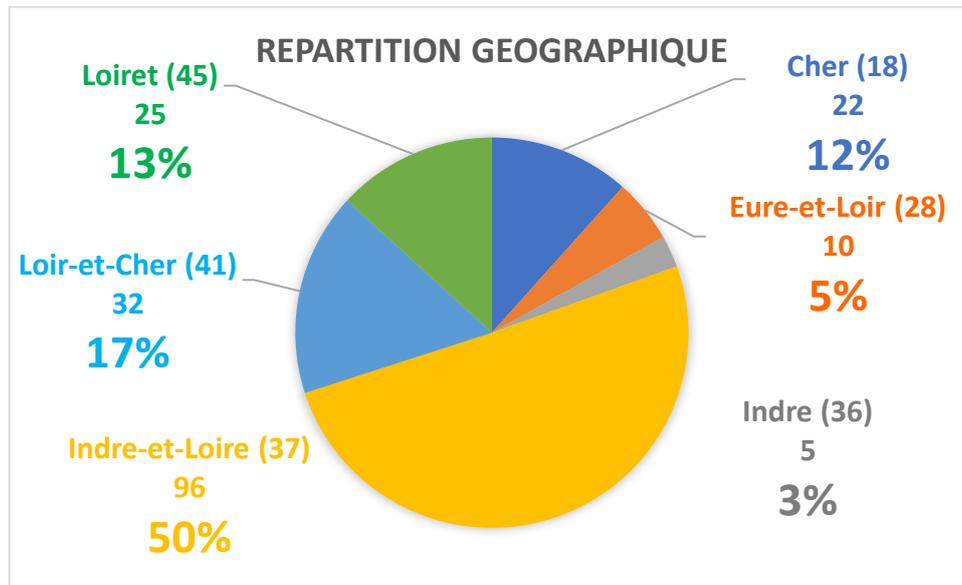
Age :

Taux de réponse : 190/190



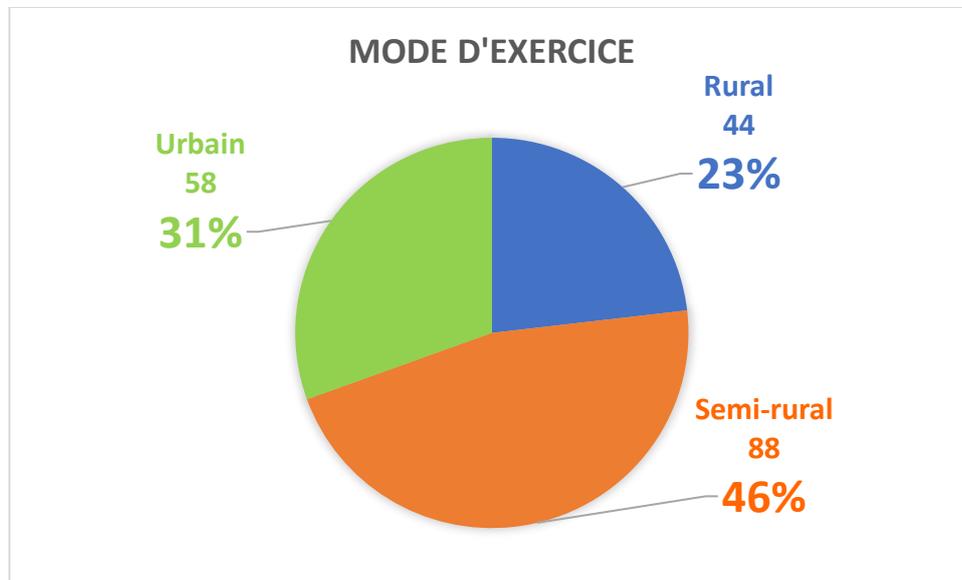
Lieu d'exercice :

Taux de réponse : 190/190



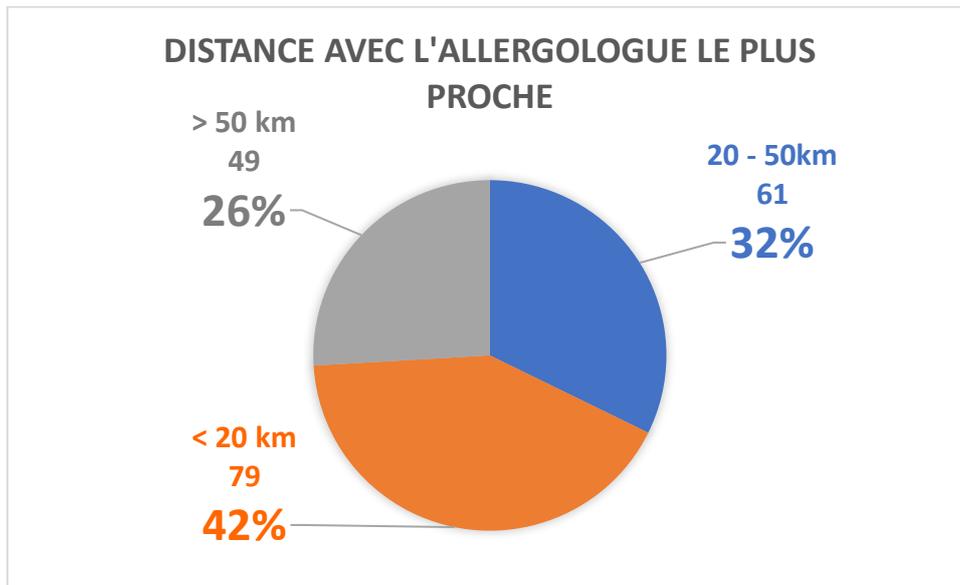
Quelle pratique exercez-vous ?

Taux de réponse : 190/190



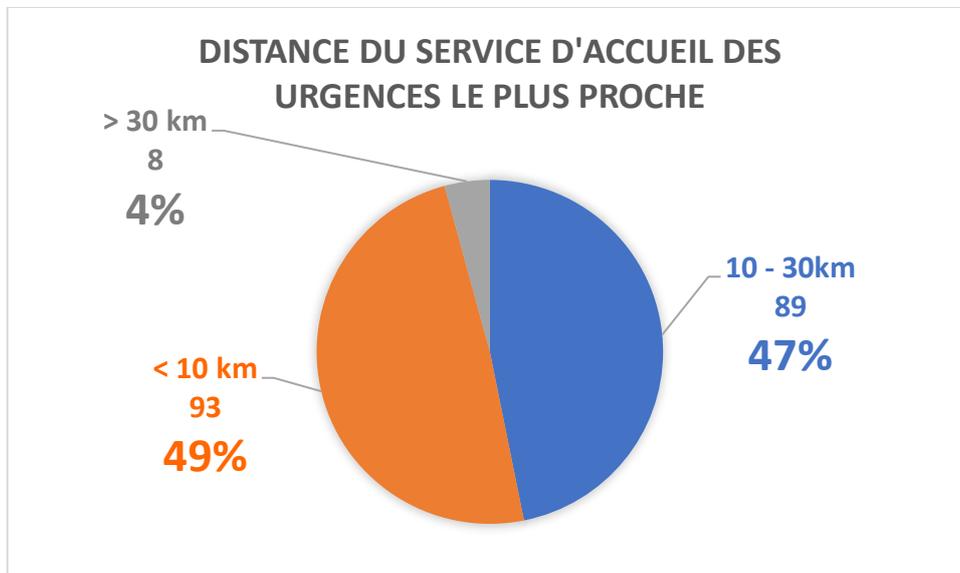
A quelle distance se trouve l'allergologue le plus proche ?

Taux de réponse : 189/190



A quelle distance se trouve le service d'accueil des urgences le plus proche ?

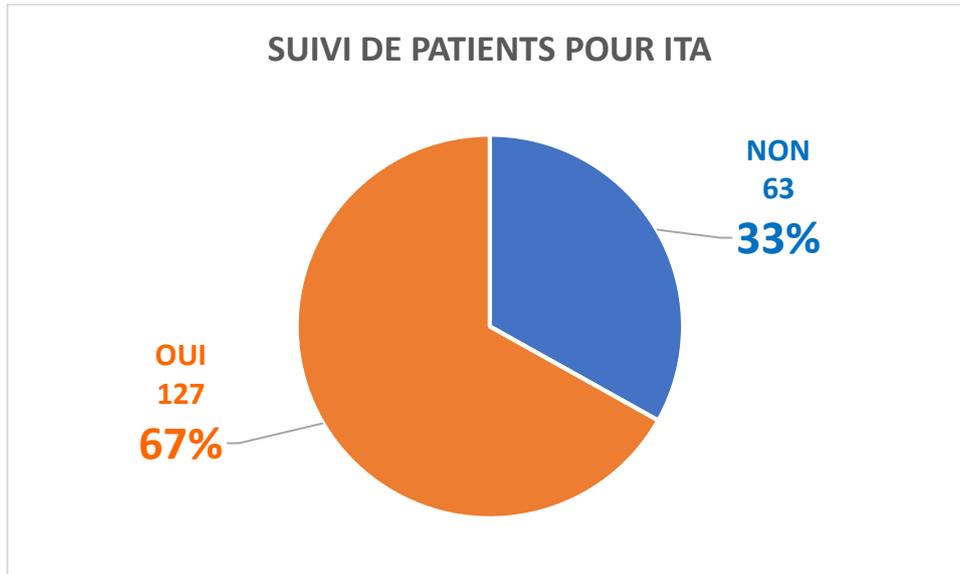
Taux de réponse : 190/190



XII.1.3 Questions sur la patientèle suivie pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères

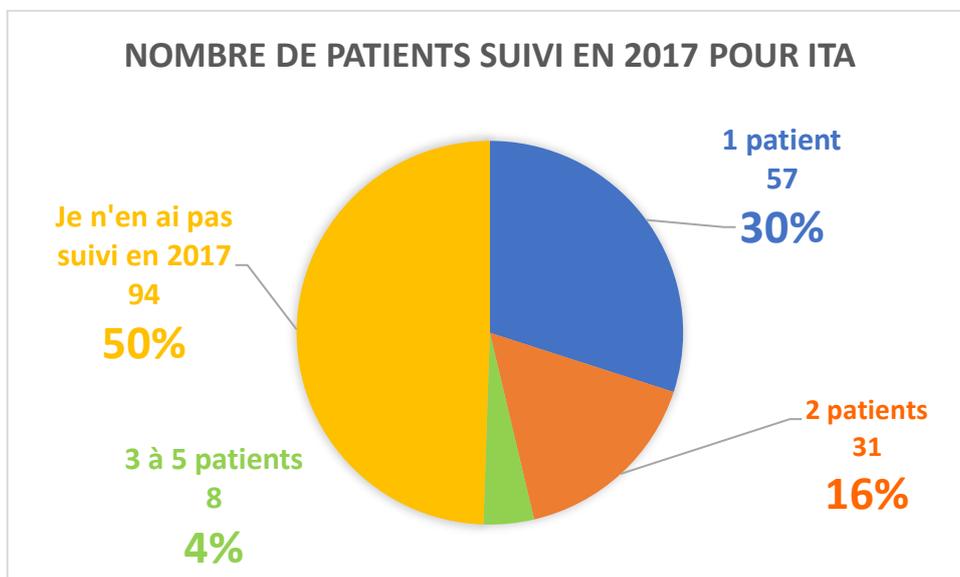
Avez-vous déjà suivi ou suivez-vous actuellement un ou plusieurs patients pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?

Taux de réponse : 190/190



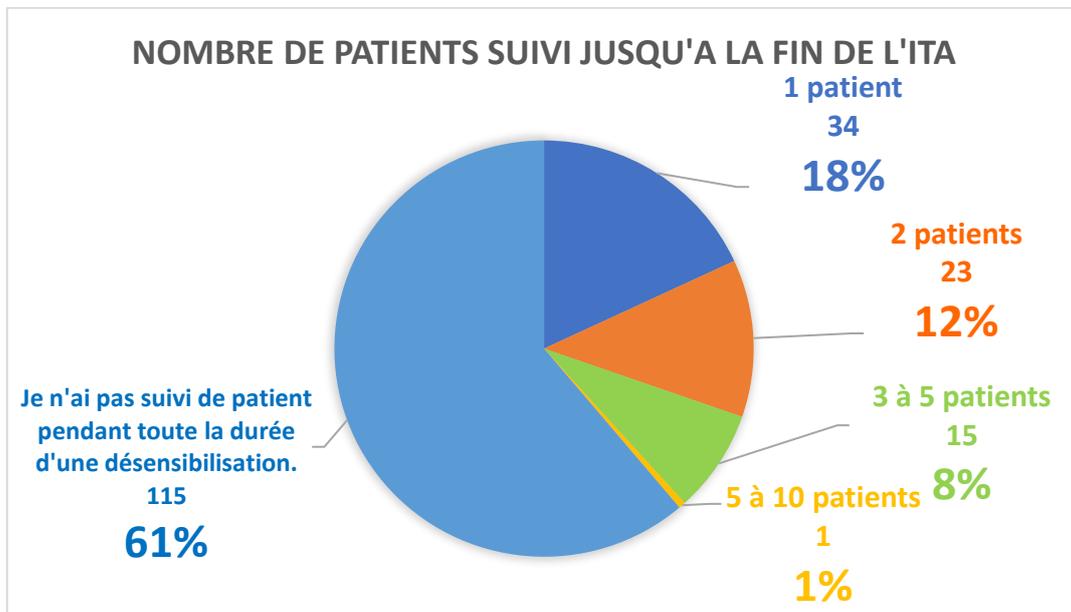
Combien de patients avez-vous suivi pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères en 2017 ?

Taux de réponse : 190/190



Combien de patients avez-vous suivis jusqu'à l'arrêt de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères à 5 ans ?

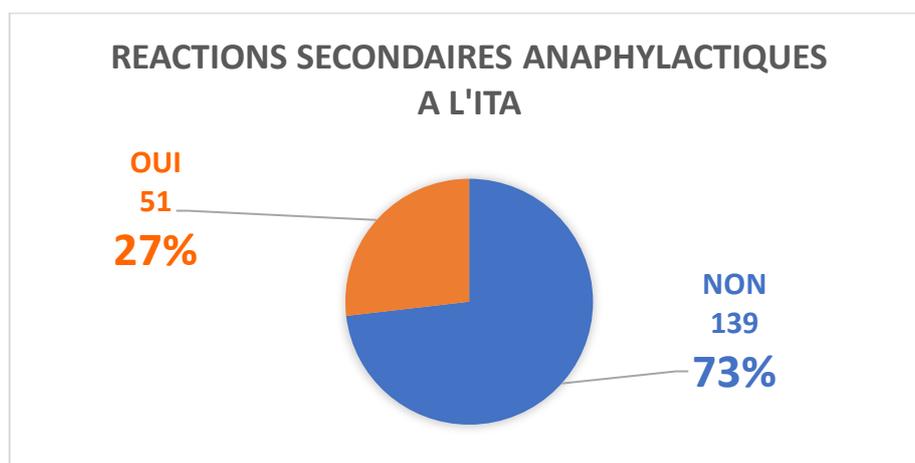
Taux de réponse : 190/190



XII.1.4 Réactions secondaires à l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

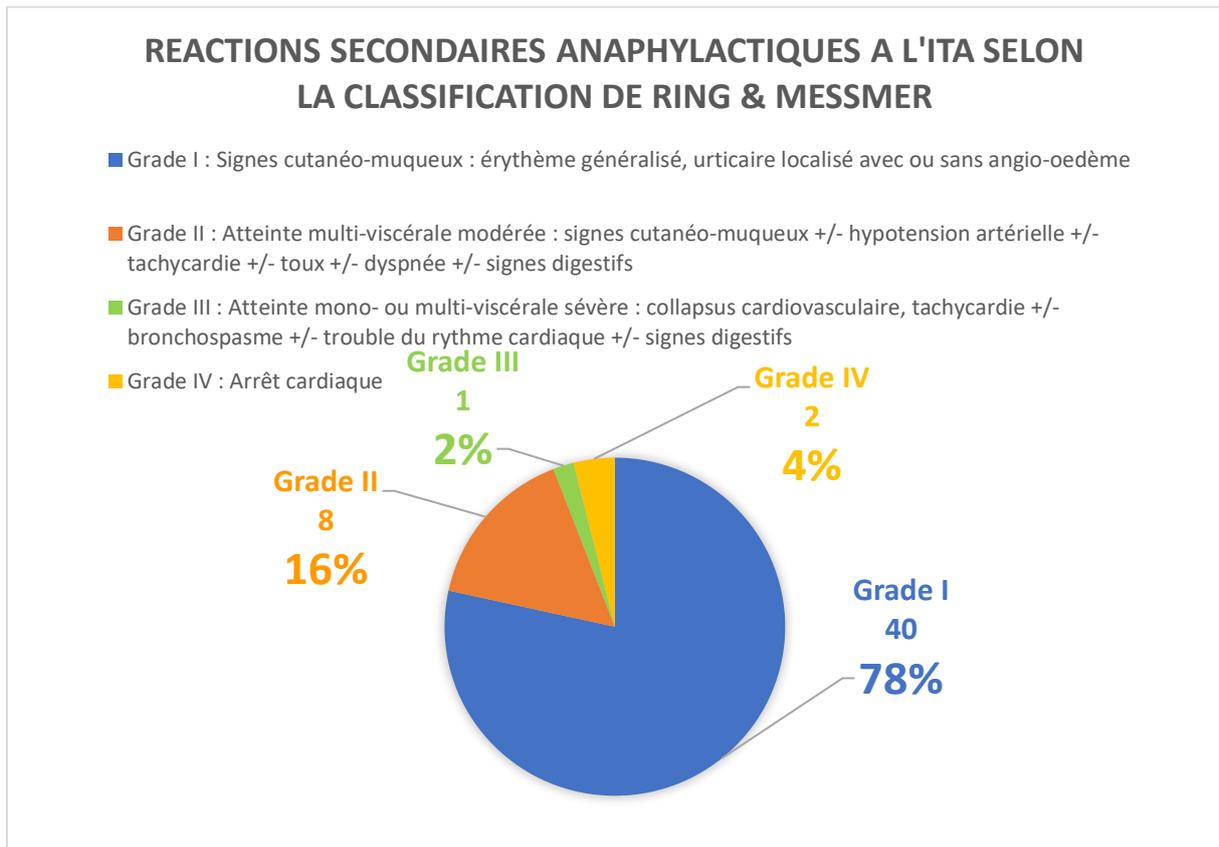
Avez-vous déjà observé une réaction secondaire à l'injection d'une ITA au venin d'hyménoptère ?

Taux de réponse : 190/190



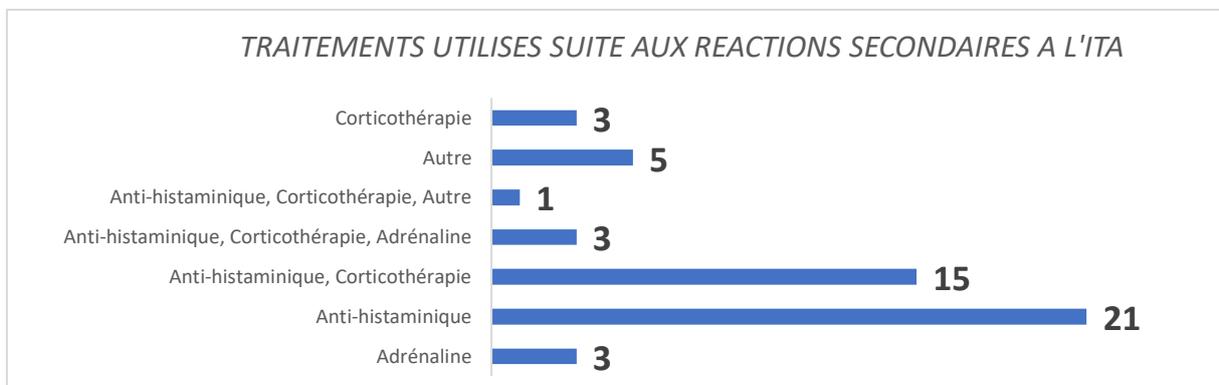
De quels grades étaient ces réactions selon la classification de Ring & Messmer ?

Taux de réponse : 51/190



Quel a été le traitement nécessaire après ces réactions ?

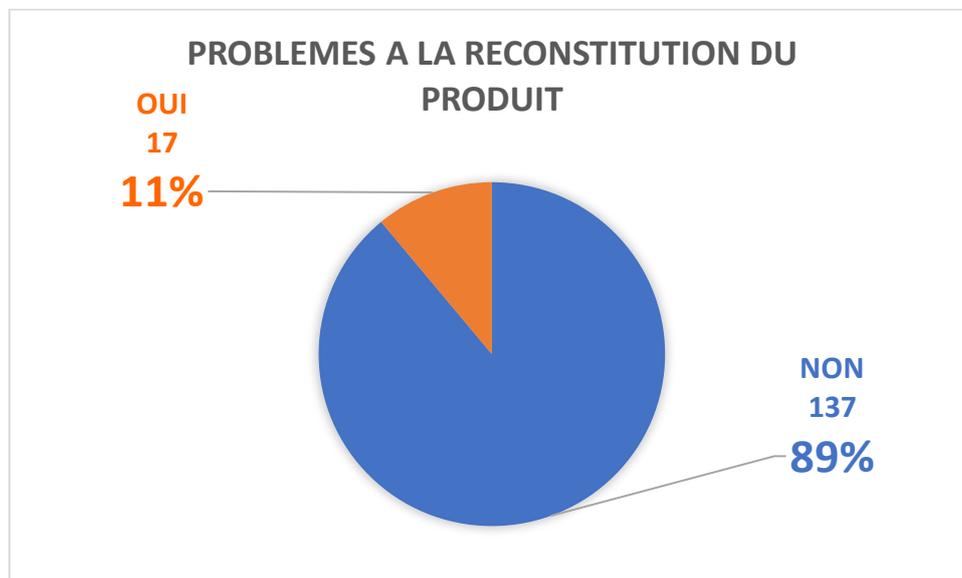
Taux de réponse : 51/190



XII.1.5 Réalisation de l'immunothérapie allergénique au venin d'hyménoptère

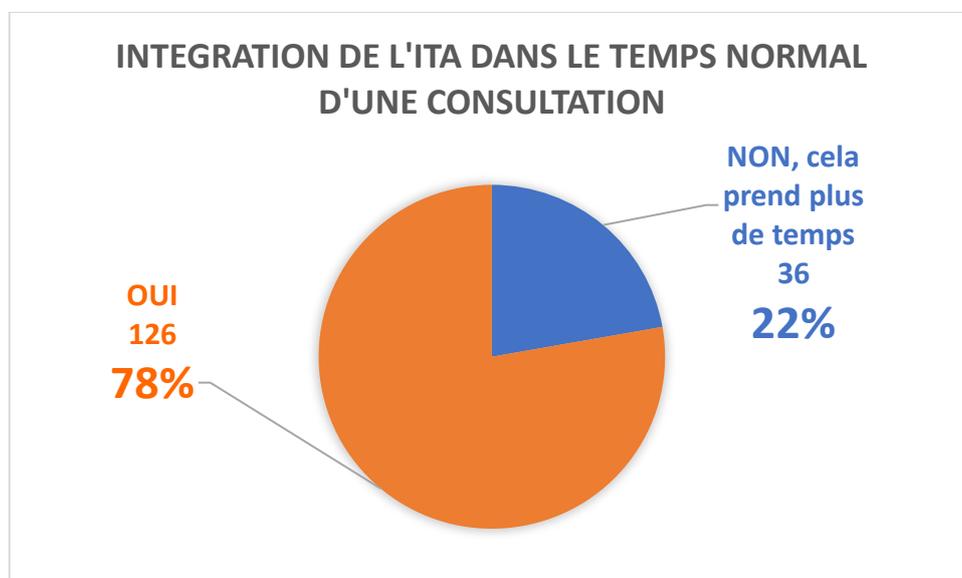
Avez-vous déjà eu des problèmes pour la reconstitution du produit à injecter ?

Taux de réponse : 154/190



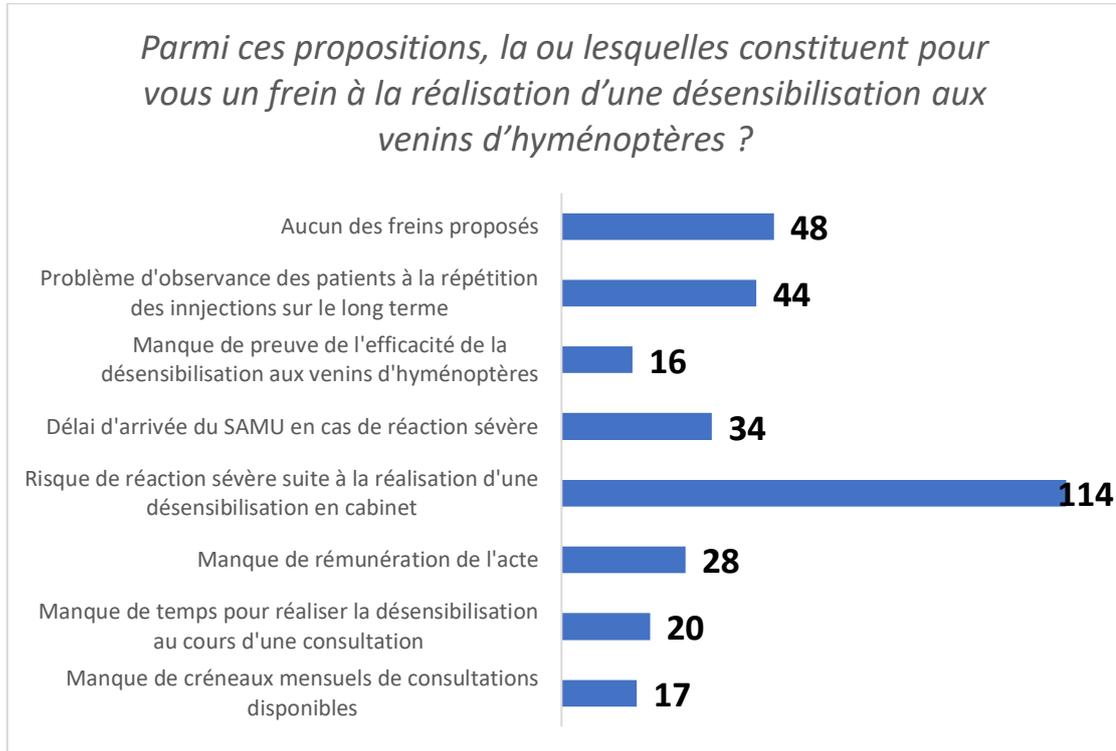
Trouvez-vous que la réalisation de la désensibilisation au venin d'hyménoptère est compatible avec le temps normal d'une consultation en cabinet de médecine générale ?

Taux de réponse : 162/190

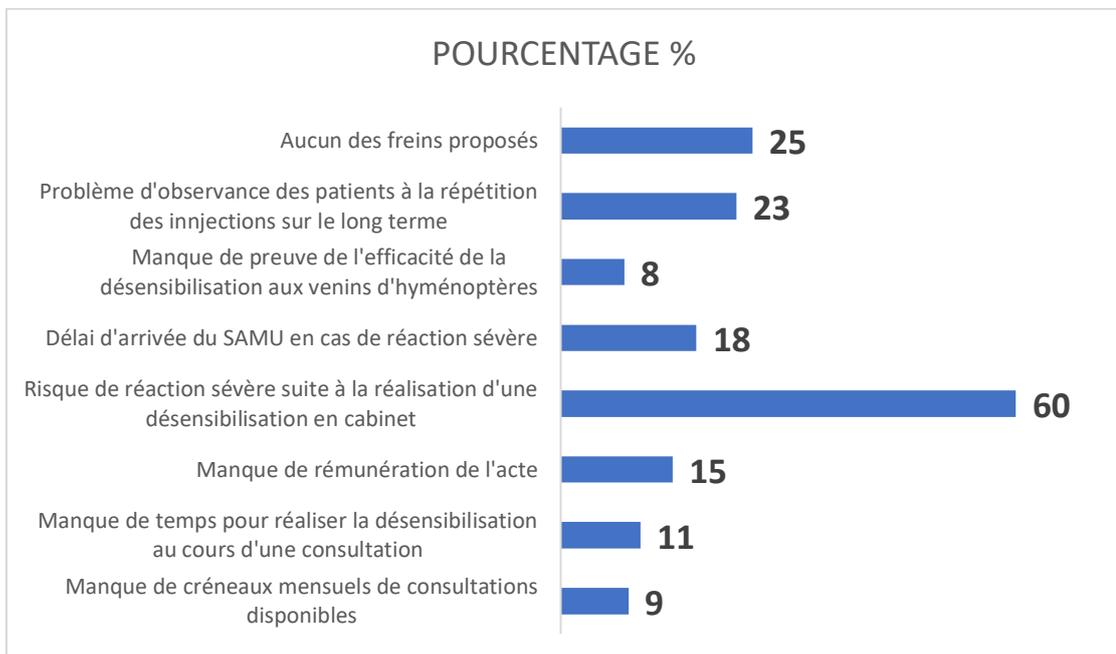


Parmi ces propositions, la ou lesquelles constituent pour vous un frein à la réalisation d'une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?

Taux de réponse : 190/190



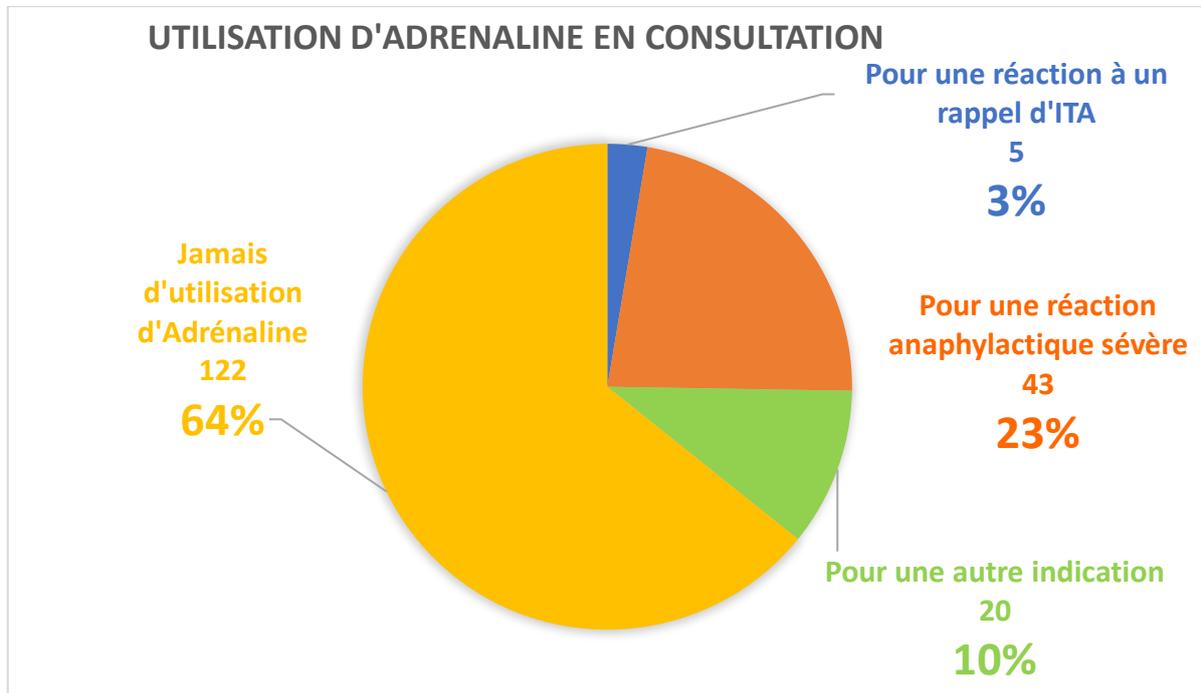
En terme de pourcentage :



XII.1.6 Stylo d'adrénaline auto-injecteur

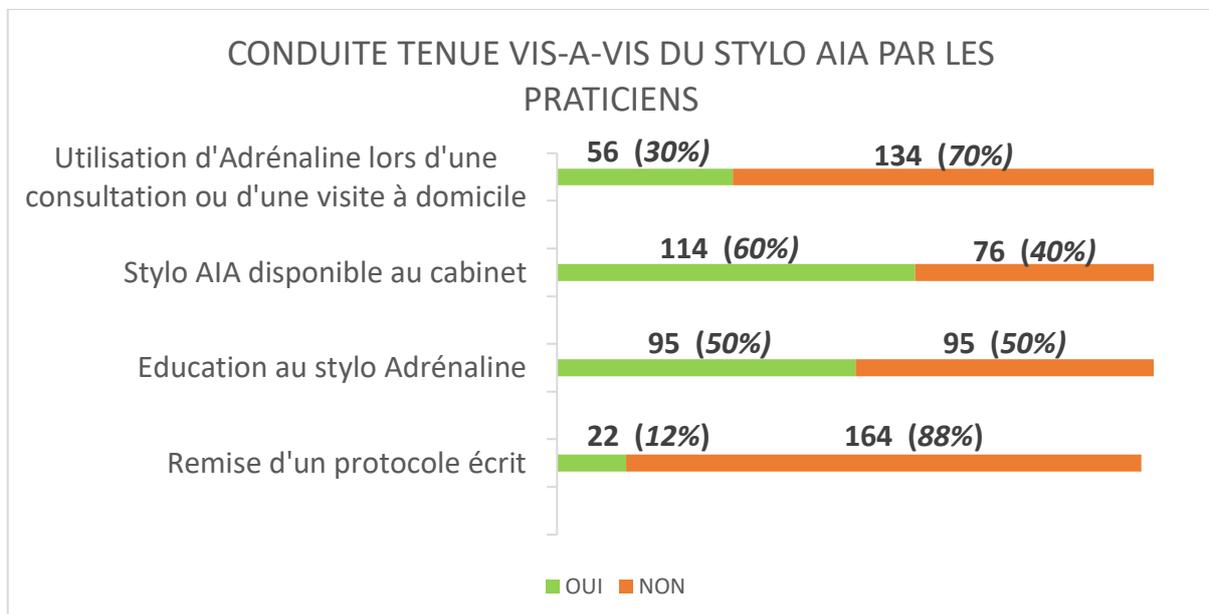
Avez-vous déjà utilisé l'adrénaline lors d'une consultation ou d'une visite à domicile ?

Taux de réponse : 190/190



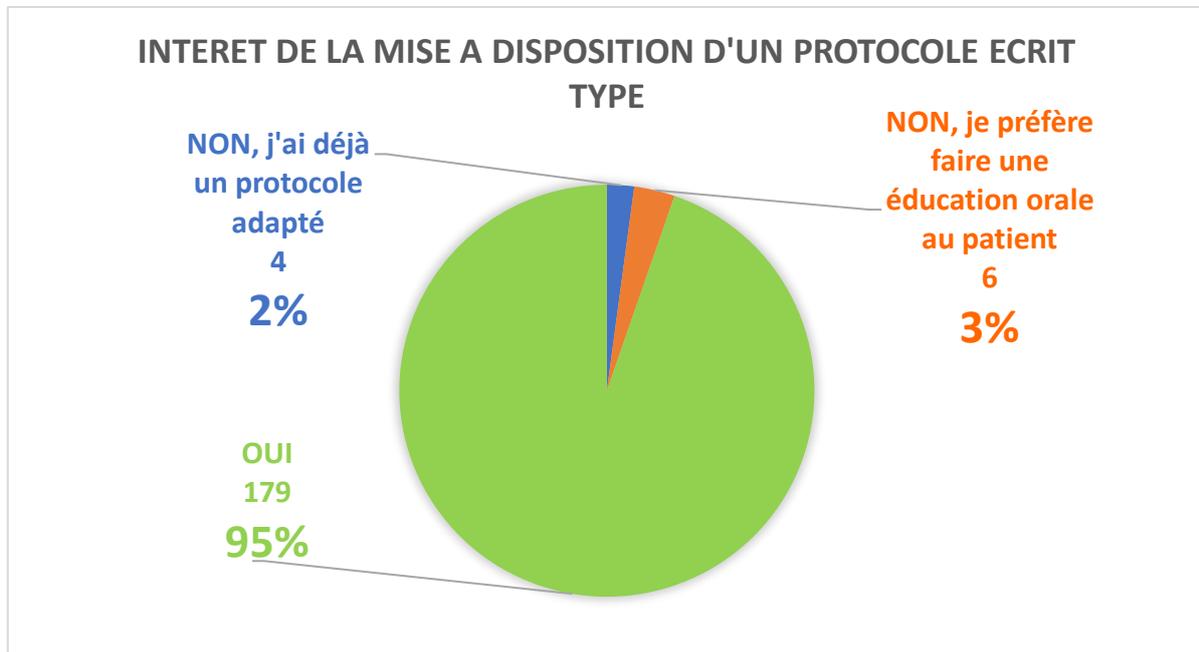
Stylo AIA au cabinet : utilisation, acquisition, éducation, protocole écrit

Taux de réponse : 190/190



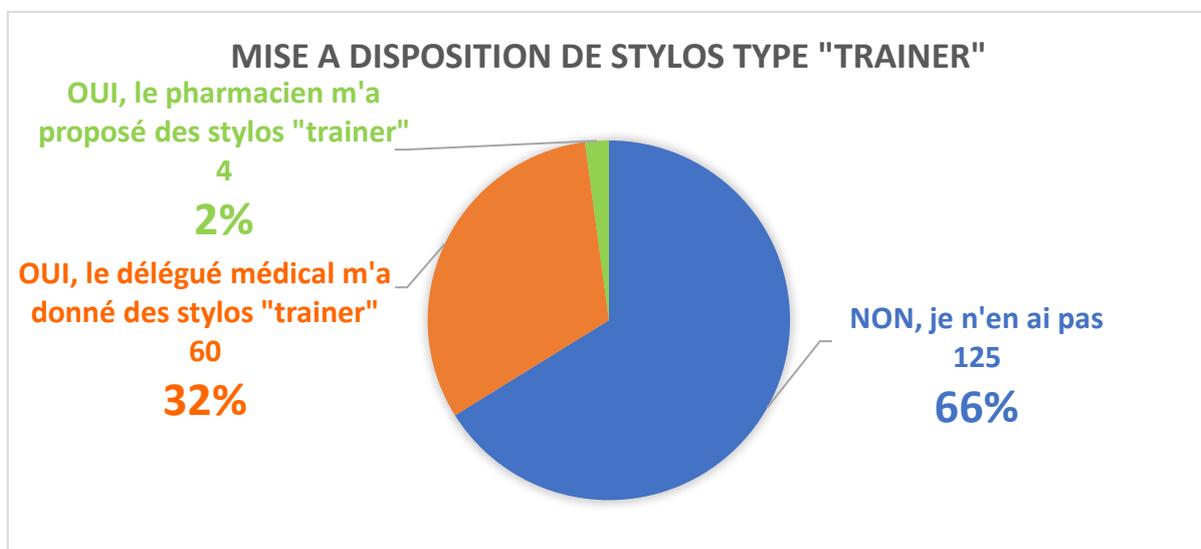
Seriez-vous intéressé par la mise à disposition d'un protocole écrit d'utilisation du stylo auto-injecteur d'adrénaline à remettre au patient réalisé par le service d'Allergologie du CHRU de tours?

Taux de réponse : 189/190



Les pharmaciens ou délégués médicaux mettent-ils à votre disposition des stylos auto-injecteurs d'adrénaline de démonstration type "trainer"?

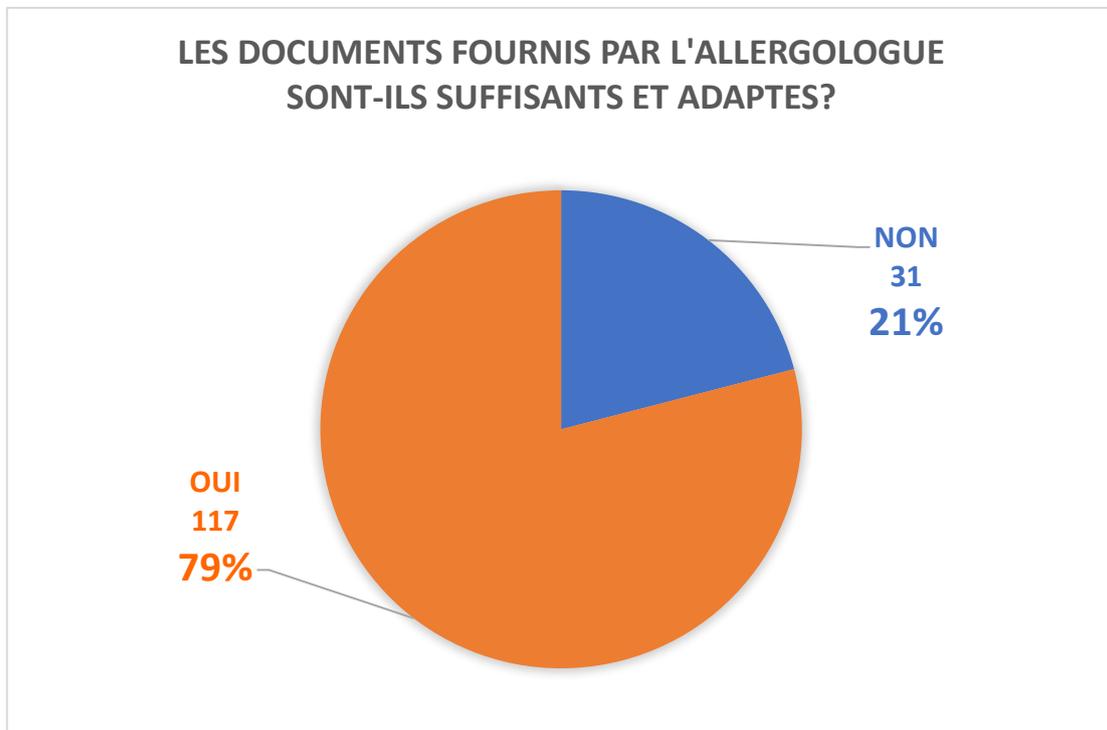
Taux de réponse : 189/190



XII.1.7 Relation médecin traitant – allergologue

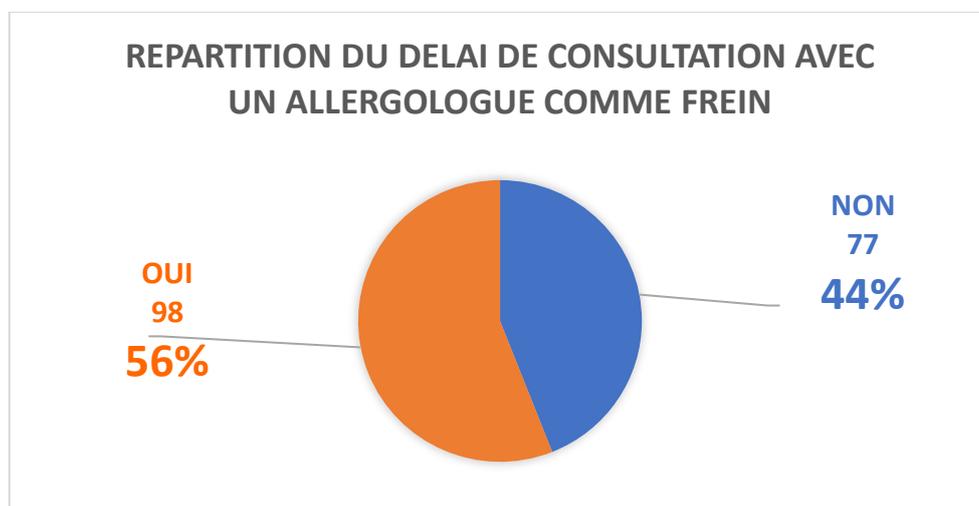
Les documents fournis par l'allergologue lors du relais avec le médecin traitant pour une désensibilisation au venin d'hyménoptère sont-ils suffisants et adaptés selon vous?

Taux de réponse : 148/190



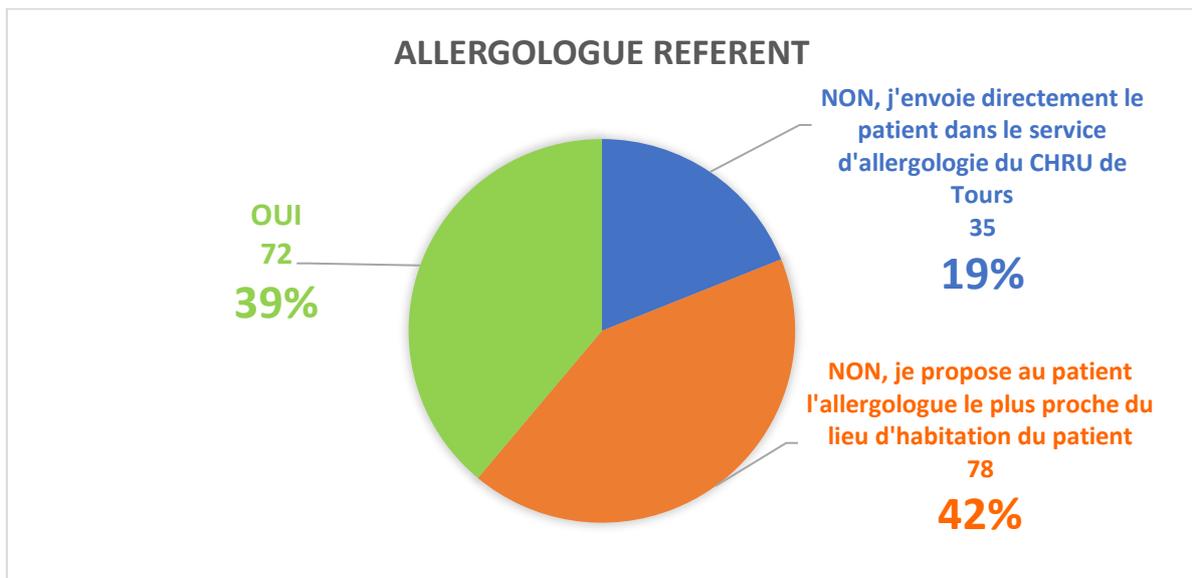
Le délai de consultation avec un allergologue est-il un frein à la réalisation de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères pour vous?

Taux de réponse : 175/190



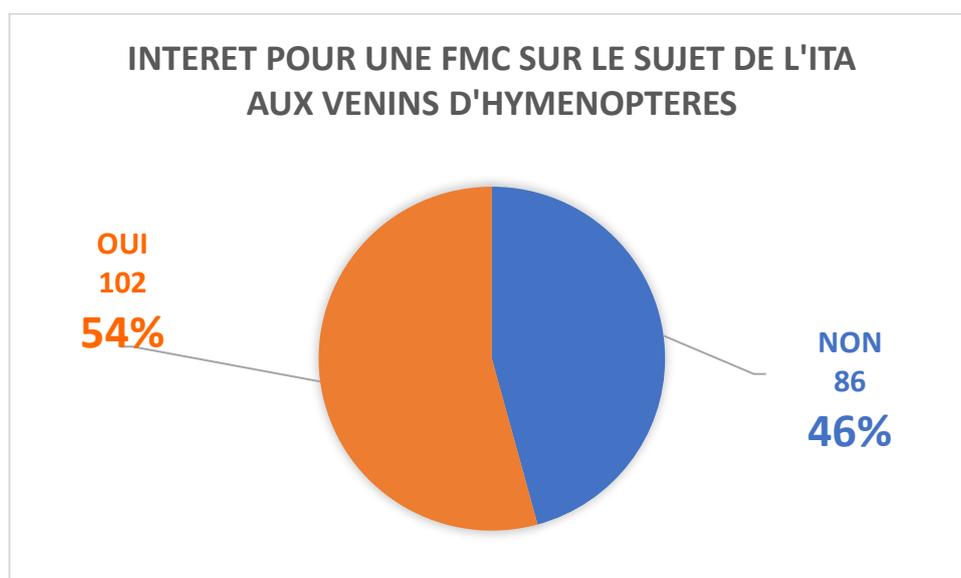
Avez-vous un allergologue "réfèrent" vers qui orienter vos patients ou demander un avis?

Taux de réponse : 185/190



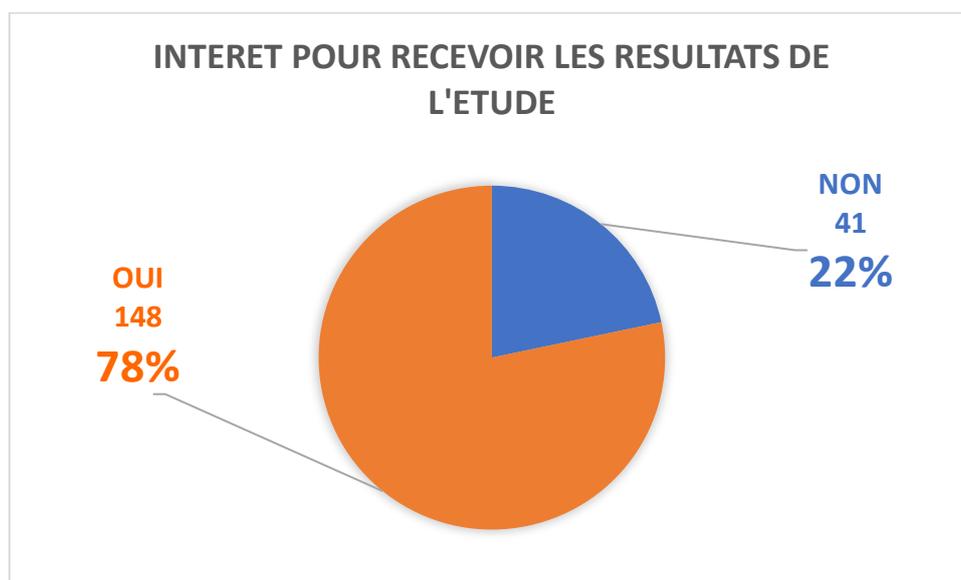
Seriez-vous intéressé par une Formation Médicale Continue (FMC) autour du sujet de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères?

Taux de réponse : 188/190



Êtes-vous intéressé par recevoir les résultats de cette étude?

Taux de réponse : **189/190**



XII.1.8 Question ouverte

Suite à la question numéro 21 : « Les documents fournis par l'allergologue lors du relais avec le médecin traitant pour une désensibilisation au venin d'hyménoptères sont-ils suffisants et adaptés selon vous? », il était proposé de citer les informations manquantes selon les praticiens interrogés.

« Pas de transmission spécifique »

« Ne donne pas de document »

« Plus de détails sur le rythme et la durée du protocole et détails pour la reconstitution »

« Protocole débuté au CHRU, je n'ai jamais reçu de compte-rendu ! »

« Protocole en cas de réaction »

« Aucune information écrite sur le protocole les risques et la conduite à tenir remis au patient pour le seul que j'ai eu à traiter »

« Manque de courrier et de conduite à tenir. »

« La clarté du protocole »

« Protocole selon la réaction et utilisation du stylo injecteur »

« Jamais eu en pratique »

« CAT en cas de réactions et effets secondaires »

« Je n'ai vu aucun document remis par l'allergologue »

« Non si on n'a pas l'habitude d'en faire et que le risque de réaction nous faire peur, manque d'info sur quoi faire si problème à l'injection. en rurale, j'ai été confronté à plusieurs reprises à des états de choc allergiques , je gère idem. »

« Sur ma deuxième patiente il n'était pas indiqué le volume à injecter. J'ai du appeler le service pour confirme 1 ml (je ne savais pas si cela était identique chez tous les patients. Très bien reçue par ailleurs. »

« Une petite communication téléphonique courte serait bien »

« Le seul document que j'ai reçu était le carnet de désensibilisation »

« Durée »

« Une information claire, précise et non diluée »

« Conduite à tenir selon les grades de réaction si besoin »

« Comme proposé question 19 : protocole écrit et court pour "réinformer" le patient avec les mêmes éléments que ceux donnés lors de la consultation spécialisée »

« Un protocole détaillé en cas de réaction sévère serait bienvenu »

XII.2 Analyses bivariées

Analyses bivariées des freins à la désensibilisation en fonction de la patientèle du praticien **(Tableau 7)**

L'étude permet de mettre en évidence une relation statistiquement significative entre le **manque de créneaux mensuels de consultations disponibles** comme frein à la réalisation de l'ITA au cabinet et le **fait de n'avoir jamais suivi de patient pour ITA**. (**p = 0,001**).

L'étude permet de mettre en évidence une relation statistiquement significative entre le manque de temps pour réaliser la désensibilisation au cours d'une consultation comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de n'avoir jamais suivi de patient pour ITA. (**p = 0,028**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le manque de rémunération de l'acte comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA (**p = 0,456**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le **risque de réaction sévère** suite à la réalisation d'une désensibilisation en cabinet comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA (**p = 0,102**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA (**p = 0,488**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le manque de preuve de l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA (**p = 0,700**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le problème d'observance des patients à la répétition des injections sur le long terme comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA (**p = 0,881**).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le fait de ne retrouver aucun des freins proposés et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,497$).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le délai de consultation avec un allergologue comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,092$).

Analyses bivariées du délai d'arrivée du SAMU en fonction de la distance du SAU le plus proche (Tableau 8)

L'étude permet de mettre en évidence une relation statistiquement significative entre le délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère comme frein à la réalisation de l'ITA au cabinet et la distance du SAU le plus proche. ($p = 0,0001$).

Analyses bivariées du risque de réaction sévère comme frein à l'ITA au cabinet en fonction de la présence de stylos AIA au cabinet (Tableau 9)

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre le risque de réaction sévère comme frein à la réalisation de l'ITA et le fait de posséder des stylos auto-injecteurs d'adrénaline au cabinet ($p = 0,856$).

Analyses bivariées autour des question sur l'adrénaline (Tableau 10)

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre l'utilisation d'adrénaline lors d'une consultation ou d'une visite à domicile et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,848$).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre des stylos AIA disponibles au cabinet et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,131$).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre la réalisation d'éducatons au stylo adrénaline et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,878$).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre la remise de protocole écrit à l'utilisation du stylo AIA aux patients et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients pour ITA ($p = 0,661$).

Analyses bivariées de la présence de stylos AIA au cabinet en fonction de la distance du SAU le plus proche (Tableau 11)

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre la présence de stylos AIA au cabinet et la distance du SAU le plus proche ($p = 0,486$).

Analyses bivariées de l'éducation au stylo AIA en fonction de la mise à disposition de stylo type « trainer » par les délégués médicaux (Tableau 12)

L'étude met en évidence une différence statistiquement significative entre l'éducation au stylo AIA et la mise à disposition de stylo type « trainer » par les délégués médicaux ($p = 0,001$). Une éducation au stylo AIA est réalisée par un plus grand nombre de praticiens de manière statistiquement significative si ont été mis à leur disposition des stylos type « trainer » par les délégués médicaux.

Analyses bivariées de la réalisation d'ITA aux venins d'hyménoptères en fonction de la présence d'un allergologue référent (Tableau 13)

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre la réalisation d'ITA aux venins d'hyménoptères et le fait d'avoir un allergologue référent chez qui adresser les patients ($p = 0,403$).

Intérêt pour le sujet par les médecins généralistes (Tableau 14)

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre l'intérêt pour une Formation Médicale Continue (FMC) sur le sujet et la réalisation d'ITA aux venins d'hyménoptères ($p = 0,125$).

L'étude ne permet pas de mettre en évidence de relation statistiquement significative entre l'intérêt de recevoir les résultats de cette étude et la réalisation d'ITA aux venins d'hyménoptères (**p = 0,182**).

XIII. Discussion

XIII.1 Intérêt porté à l'étude

On peut dire que l'étude a intéressé les praticiens puisque le taux de réponses est de 17,5 % avec 190 réponses pour un total d'envoi de 1080 questionnaires (1000 questionnaires envoyés par voie informatique via la boîte mail du Conseil de l'Ordre des médecins de la région Centre-Val de Loire et 80 questionnaires envoyés par voie postale). Cela confirme des études antérieures qui montrent des taux de réponses aux questionnaires importants lorsque cela concerne l'allergologie. Ceci est probablement dû au manque de formation en allergologie lors des études médicales, de la prévalence de la maladie allergique dans la population générale et du caractère potentiellement sévère et fatal des réactions allergiques.

XIII.2 Exercice médical.

En dehors des 20-30 ans peu représentés car peu installés en cabinet de médecine générale à ces âges-là (2 praticiens), les autres tranches d'âges sont représentées de façon assez similaire avec néanmoins une majorité de jeunes praticiens entre 31 et 40 ans. On peut émettre une plus grande facilité aux réponses par internet de ces jeunes praticiens qui ont pu utiliser cet outil pour leurs propres travaux de thèse et recherches.

On retrouve par contre une différence importante sur les lieux d'exercice avec le département de l'Indre-et-Loire très nettement représenté (50 %). Cela peut être dû au nombre plus important de médecins concernés car plus proche du CHRU où est débutée la désensibilisation, mais aussi du fait d'un biais important de notre étude avec l'envoi de questionnaires par voie postale aux médecins adressant les patients au CHRU, donc provenant du département de l'Indre-et-Loire (47 questionnaires version papier).

La majorité des praticiens ayant répondu au questionnaire qualifie leur activité de semi-rurale. La pratique rurale est tout de même représentée à hauteur de 23 %. Cela peut provenir du fait qu'il y a **plus de risque de piqûre en milieu rural et donc le risque d'allergie aux venins**

d'hyménoptères est plus important. Par ailleurs, il est prouvé un risque plus important chez les apiculteurs qui exercent, en majorité, leur activité en milieu rural ou semi-rural (13).

L'étude des distances avec l'allergologue illustre bien le **déficit en allergologues de ville présent sur le territoire français et notamment en région Centre-Val de Loire** puisque plus de la moitié des cabinets des praticiens ayant répondu se trouvent à plus de 20 km d'un allergologue (58 %) et même plus d'un quart à plus de 50 km (26 %). Ceci confirme la nécessité d'une réalisation des rappels d'ITA par les médecins généralistes au vu de la prévalence de cette pathologie et le nombre restreint d'allergologues.

Pour les urgences, seulement 4 % des praticiens ont un cabinet se trouvant à plus de 30 km d'un service d'accueil des urgences.

XIII.3 Patientèle de désensibilisation :

Dans notre étude, du fait des questionnaires envoyés par voie postale, nous avons environ 2/3 des praticiens ayant répondu qui ont déjà suivi ou suivent actuellement un ou plusieurs patients pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères. Cela représente un biais de recrutement puisque 80 questionnaires papiers ont été envoyés aux médecins qui ont pris en charge des patients à l'issue d'une ITA aux venins débutée au CHU. De ce fait, parmi les 190 réponses, on a 46 questionnaires soit 24 % des réponders qui sont des médecins « sensibles » à la problématique de l'allergie aux venins.

Parmi les praticiens, la moitié (50 %) n'avait pas suivi de patient pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères en 2017 et 61 % n'avait pas suivi de patient pendant toute la durée d'une désensibilisation. La majorité des praticiens suivent ou ont suivi 1 patient dans leur patientèle.

L'activité d'immunothérapie allergénique par venins d'hyménoptères représentent une partie minime à l'échelle de l'activité globale d'un médecin traitant. Néanmoins, au vu du nombre de réponses, cela interpelle les médecins traitants, du fait de la spécificité de la consultation avec réalisation d'un geste médical et d'une surveillance spécifique, de son caractère répété car il s'agit de rappels toutes les 4 à 6 semaines pour plusieurs années, voire à vie, et surtout le risque de réaction au cabinet.

XIII.4 Réalisation de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

127 praticiens ont suivi ou suivent au moment de l'étude un patient en cours d'ITA au venin d'hyménoptère. 124 ont répondu à la question sur les difficultés rencontrées à la reconstitution du produit à injecter. 16/124 ont répondu qu'ils avaient des difficultés avec la réalisation pratique de l'ITA soit 13 % ce qui est non négligeable au vue du nombre d'injections répétées à réaliser sur les 5 ans de désensibilisation. Cela montre l'importance de **réaliser un document claire, concis et précis rappelant les manipulations nécessaires à la réalisation des rappels d'ITA sous-cutanée aux venins d'hyménoptères.**

En ce qui concerne le temps que prend la réalisation d'un rappel d'ITA selon le temps normal de consultation de médecine générale, 36 praticiens sur les 162 réponses estiment que cela prend plus de temps (22 %). Ainsi, une aide par protocole écrit pourrait permettre de réduire le temps de réalisation de l'ITA. Néanmoins, s'accompagne le temps de surveillance non compressible de 30 minutes qui peut être réalisée en salle d'attente mais modifie forcément les habitudes de consultations.

Sur les 9 propositions de freins proposés dans le questionnaire dont « aucun des freins proposés », tous sont représentés dans les résultats par plus de 8 % des praticiens. Ainsi les 4 premiers freins sont représentés chacun par plus de 20 % des réponses et paraissent donc les plus significatifs pour les praticiens questionnés. Ceux sont le risque de réaction sévère suite à la réalisation d'une désensibilisation en cabinet (60 %), le délai de consultation avec un allergologue (56 %), aucun des freins proposés (25 %), le problème d'observance des patients à la répétition des injections sur le long terme (23 %).

Les autres freins sont représentés par moins de 20 % des réponses et paraissent moins freinateurs selon les praticiens. Il s'agit dans l'ordre décroissant du délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère (18 %), du manque de rémunération de l'acte (15 %), le manque de temps pour réaliser la désensibilisation au cours d'une consultation (11%), du manque de créneaux mensuels de consultations disponibles (9 %) et du manque de preuve de l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères (8,5 %).

Risque de réaction sévère

Le frein qui est le plus noté par les praticiens est le risque de réaction sévère suite à la réalisation d'une désensibilisation au cabinet. (114/190 praticiens soit 60 %). Il n'y a pas de

différence entre les praticiens réalisant ou ayant réalisé une ITA et ceux n'en ayant jamais réalisé (analyses bivariées $p = 0,102$ pour $\alpha = 0,05$) vis-à-vis de ce frein. Ainsi, certains médecins pratiquent les rappels de désensibilisation mensuels alors qu'ils considèrent ce risque comme un frein. Ce résultat est à corrélérer avec celui questionnant les documents fournis par l'allergologue lors du relais avec le médecin traitant qui retrouve un manque d'informations et de clarté des documents pour 31/148 des praticiens ayant répondu soit 21 %. En effet, **des documents donnant une conduite à tenir en cas de réaction au cabinet pourraient lever une partie de ce frein associé à une incitation à se procurer des stylos AIA au cabinet** puisque 40 % soit 76/190 praticiens n'ont pas de stylo AIA dans leur cabinet. Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le stylo AIA en cabinet et la réalisation d'ITA au cabinet (analyses bivariées $p = 0,131$ pour $\alpha = 0,05$). **Cela signifie que des médecins pratiquent l'ITA au cabinet sans stylo AIA à disposition.** Or il s'agit du traitement de référence en cas de réaction secondaire anaphylactique sévère. **Il serait intéressant de savoir s'il possède alors de l'adrénaline sous une autre forme, notamment en ampoule.** Il serait également intéressant de savoir s'il demande au patient de venir avec leurs stylos.

Délai de consultation avec un allergologue

On retrouve plus de la moitié des praticiens questionnés qui estiment le délai long de consultation avec un allergologue comme un frein à la réalisation des rappels d'ITA en cabinet de médecine générale (56 % soit 98 praticiens). Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ceux réalisant des rappels d'ITA aux venins et ceux n'en réalisant pas pour ce frein (analyses bivariées, $p = 0,092$, $\alpha = 0,05$). Ce résultat est retrouvé dans la littérature dans laquelle il est montré que les urgentistes prennent en charge les réactions les plus sévères et que le lien avec l'allergologue est ensuite quasi-systématique (21). Les médecins généralistes de ville voient les cas d'anaphylaxie sévère sans notion de choc la plupart du temps et le relais avec l'allergologue est alors moins systématique. Nous avons vu qu'il y avait un intérêt à avoir une évaluation allergologique spécifique pour les réactions loco-régionales car une anaphylaxie sévère peut se produire après une nouvelle piqûre même si l'épisode initiale était une réaction de grade I. **Cependant, compte-tenu du nombre de patients importants et du déficit en allergologues, notamment en région Centre-Val de Loire, cela peut représenter un vrai problème dans le parcours de soins allergologique du patient.**

Problème d'observance des patients

C'est une notion peu développée dans la littérature et qui montre une observance haute de 84 à 95 % des patients selon les études sur une ITA de 5 ans (45). On parle alors d'observance sur le long terme. Dans notre étude, le problème d'observance du patient à la répétition des injections semble être un frein important aussi bien chez les praticiens réalisant des ITA aux venins que ceux n'en réalisant pas (analyses bivariées, $p = 0,881$ pour $\alpha = 0,05$). Cette question ne permet pas de faire la différence entre un abandon complet de l'ITA et un défaut d'observance des délais entre chaque rappel. Un délai trop long entre les rappels est un facteur de risque indépendant de réactions secondaires. Cela pourrait également être en lien avec le taux de réactions secondaires élevé retrouvé dans cette étude. Il est mis en évidence avec cette question la nécessité pour le milieu hospitalier allergologique d'**insister lors de l'éducation thérapeutique sur les délais entre les rappels en argumentant avec les risques de réactions plus élevés en cas de non-respect de ces délais.**

Délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère

Le délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère est un frein logique, sachant notamment que le frein le plus présent chez les praticiens interrogés est celui du risque de réaction sévère. Ce frein est d'ailleurs aussi présent chez les praticiens réalisant de l'ITA aux venins que ceux n'en réalisant pas (analyses multivariées, $p = 0,488$, $\alpha = 0,05$). Par ailleurs, il paraît logique que les praticiens exerçant à plus de 10 km d'un SAU trouvent que le délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère est un frein à la réalisation de l'ITA dans leur cabinet (analyses bivariées $p < 0,0001$, $\alpha = 0,05$). Mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la distance du SAU le plus proche et la présence de stylos AIA au cabinet. On retrouve tout de même 21 % des praticiens questionnés qui exercent à plus de 10 km du SAU le plus proche et donc du service de SMUR le plus proche et qui n'ont pas de stylo AIA dans leur cabinet en cas de réaction anaphylactique. La distance et le temps d'intervention du SMUR n'influencent pas les praticiens à acquérir un stylo AIA au sein de leur cabinet. Il serait intéressant de savoir si les praticiens ne disposant pas de stylo AIA au cabinet sont équipés d'adrénaline sous une autre forme notamment en ampoule injectable. Il y a un **travail d'information nécessaire sur les avantages pour le praticien d'acquérir des stylos AIA au sein de son cabinet d'exercice.** Mais cette information doit s'accompagner de rappels et mis à jour des protocoles d'urgence en cas de réaction avec élaboration d'un protocole diffusé par le CHU auprès des médecins généralistes. La plupart des études montrent une méfiance des

professionnels de santé vis-à-vis du médicament adrénaline (24). Le stylo AIA a l'avantage d'être la forme injectable d'adrénaline la plus sûre et la plus efficace en cas d'anaphylaxie sévère.

Manque de rémunération de l'acte

L'acte d'ITA consiste donc en une injection sous-cutanée d'une solution diluée de protéines allergisantes du venin dont le patient est allergique afin d'induire une tolérance immunitaire. Cet acte ressemble en terme de manipulation à la réalisation d'un rappel vaccinal. Néanmoins, une erreur d'injection de dose vaccinale n'a pas d'effet délétère immédiat et ne met pas le pronostic vital du patient en jeu immédiatement. A l'inverse, une dose trop élevée augmente le risque de réaction au cabinet. Une dose trop faible augmente également le risque de réaction au cabinet lors des rappels suivants. A ces risques de dosage s'ajoute une surveillance incompressible de 30 minutes après chaque rappel. Néanmoins les résultats vis-à-vis de ce frein sont difficilement interprétable. Il est éthiquement douteux pour un professionnel de santé de ne pas réaliser un geste médical pour une raison de rémunération. Ainsi, la rémunération pour la réalisation d'un rappel d'ITA aux venins d'hyménoptères nécessiterait d'être adaptée aux compétences qu'il sollicite mais ne limite pas sa réalisation par les médecins généralistes. **L'arrivée de l'allergologie comme spécialité médicale reconnue va peut-être permettre une revalorisation de certains actes dont celui de l'ITA par voie sous-cutanée.**

Manque de temps pour réaliser la désensibilisation au cours d'une consultation

La consultation pour rappel d'ITA nécessite un examen sommaire du patient, la recherche de contre-indication au rappel, l'acte lui-même de rappel qui comporte la préparation du produit, la désinfection locale, l'injection du produit, la surveillance immédiate puis la surveillance de 30 minutes minimum qui peut être réalisée dans la salle d'attente du cabinet. Ce frein est plus ressenti chez les praticiens ne réalisant pas d'ITA aux venins que par ceux en réalisant (analyses multivariées, $p = 0,028$, $\alpha = 0,05$). On peut donc considérer que les praticiens réalisant de l'ITA intègrent cette consultation particulière à leurs agenda de consultations. **Le fait que ce manque de temps soit considéré comme un frein incite à la réalisation de documents concis, clairs et adaptés permettant au praticien de s'y référer afin de diminuer le temps nécessaire à la réalisation des rappels.**

Manque de créneaux mensuels de consultations disponibles

Ce frein est plus ressenti chez les praticiens ne réalisant pas d'ITA aux venins que par ceux en réalisant (analyses multivariées, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$). Plusieurs hypothèses peuvent

être faites. Soit les praticiens ne réalisant pas d'ITA aux venins ont une patientèle plus élevée que ceux en réalisant et ont des délais de consultations plus longs. Cela pourrait poser un soucis dans le cas où le patient appelle peu de temps avant le jour de l'injection théorique. Soit les praticiens ne réalisant pas d'ITA aux venins ne souhaitent pas les réaliser car considèrent leurs agendas déjà trop chargés. Cette question permet de soulever le problème du déficit médical de manière globale, y compris chez les médecins généralistes, notamment dans certaines régions rurales de la région Centre-Val de Loire. **Sur les documents remis au praticien, il conviendrait de préciser cette notion de répétition des rappels. Il pourrait être intéressant de réaliser un document précisant ces répétitions.**

Manque de preuve de l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères

Il s'agit du frein le moins représenté dans la liste proposée aux praticiens pour cette étude (16 praticiens / 190) et il ne montre pas de différence de représentation entre les praticiens réalisant des rappels d'ITA aux venins et ceux n'en réalisant pas (analyses multivariées, $p = 0,7$, $\alpha = 0,05$). La preuve de l'efficacité de l'ITA aux venins par voie sous-cutanée est maintenant bien démontrée avec des études sur l'efficacité pendant l'ITA (34) et sur le long terme (36). **Cette étude permettra de rappeler aux praticiens l'efficacité et l'intérêt primordial de l'ITA par voie sous-cutanée pour les patients allergiques aux venins d'hyménoptères.**

Aucun des freins proposés

Enfin, il y a tout de même 48/190 praticiens déclarant ne retrouver aucun des freins proposés dans leur pratique. Il n'y pas de différence statistiquement significative entre ceux réalisant de l'ITA aux venins d'hyménoptères et ceux n'en réalisant pas (analyses multivariées, $p = 0,497$, $\alpha = 0,05$). On a donc 34 praticiens réalisant ou ayant réalisé une ou des ITA aux venins n'ayant pas ressentis les freins proposés et 14 praticiens n'ayant jamais réalisé d'ITA mais qui ne perçoivent pas les freins proposés s'ils étaient amenés à suivre un patient pour ITA aux venins. On peut donc tirer deux hypothèses. Soit ces praticiens ne retrouvent aucun freins et l'ITA aux venins se passe sans difficulté pour eux. Soit ils ressentent des freins non proposés dans cette étude. **Il serait pour cela intéressant de réaliser une étude qualitative auprès d'un certain nombre de médecins généralistes afin de faire ressortir les freins les plus fréquents pour comparer avec les freins proposés ici.**

XIII.5 Réactions secondaires à l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

Dans notre étude, 127/190 praticiens ont déjà suivi ou suivent actuellement des patients sous ITA aux venins d'hyménoptères. Parmi eux 40 % ont observé des réactions secondaires ce qui est donc une statistique non négligeable. Ces réactions, pour la majorité, étaient de grade I (signes cutanéomuqueux) pour 78 % (soit 40 praticiens). Grade 2 pour 16 % (8 praticiens). Un praticien décrit une réaction de grade III et 2 praticiens une réaction de grade IV donc un arrêt cardio-respiratoire. **La proportion de réactions secondaires lors des rappels de l'ITA aux venins d'hyménoptères est non négligeable dans cette étude.** Or, dans la littérature la proportion de réaction secondaire anaphylactique lors de la phase de maintenance est estimée à 0,5 %. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la différence statistique retrouvée : un problème dans l'injection des doses, un problème de délai entre deux rappels ou une surestimation des réactions secondaires pouvant être confondues avec des réactions normales ou loco-régionales étendues d'ITA aux venins d'hyménoptères. Ceci est le reflet du manque de formation en allergologie lors des études médicales et du caractère le plus souvent unique dans une patientèle d'un patient suivi pour ITA aux venins d'hyménoptères.

Lorsque l'on compare ces réactions avec les traitements utilisés pour ces mêmes réactions, on retrouve une majorité d'utilisation d'antihistaminique seul (41 % soit 21 praticiens) ou association antihistaminique et corticothérapie (29 % soit 15 praticiens). Pour l'adrénaline, il est recommandé une utilisation en priorité du stylo AIA dès le grade II d'anaphylaxie selon la classification de Ring & Messmer, de la classification de Müller ou dès le stade d'anaphylaxie sévère défini en chapitre IX.5.2.3 (*Tableau 6*). Dans notre étude, elle est utilisée seule ou en association avec les antihistaminiques pour 6 praticiens sur 51 soit 12 %. Un seul praticien sur 8 a utilisé le stylo AIA malgré avoir déclaré avoir déjà eu une réaction de grade II. Les 3 praticiens ayant eu une réaction de grade supérieur à III ont utilisé l'adrénaline comme traitement de première intention de la réaction anaphylactique. Ainsi, 11 praticiens déclarent une réaction de grade II ou supérieure avec une utilisation de l'adrénaline dans seulement 6 cas donc 55 %. **On a une sous-utilisation de l'adrénaline comme suspectée dans plusieurs études antérieures. L'adrénaline est bien considérée comme la drogue de l'arrêt cardiaque ou du choc anaphylactique avec notion de chute tensionnelle. Or, il a montré un intérêt de son utilisation dès le stade d'anaphylaxie sévère pour limiter la survenue d'un choc.**

XIII.6 Le stylo auto-injecteur d'adrénaline (AIA)

Utilisation d'adrénaline en consultation

La majorité des praticiens n'ont jamais eu à utiliser l'adrénaline en consultation ou en visite à domicile (n = 122 ; 64 %). Néanmoins, 56 praticiens sur les 190 interrogés soit 29,5 % ont déjà utilisé l'adrénaline. Parmi eux, 11 l'ont utilisé pour au moins deux indications différentes. Parmi les 56 praticiens, 64 % d'entre eux (soit 43 praticiens) l'ont utilisée pour une réaction allergique sévère. Seulement 7 % soit 5 praticiens l'ont utilisée pour une réaction secondaire à un rappel d'ITA aux venins d'hyménoptères et 30 % soit 20 praticiens pour une autre indication (arrêt cardio-respiratoire, ...).

L'adrénaline est utilisée dans le domaine de l'allergologie mais les indications retrouvées précédemment montrent une utilisation pour le stade de choc anaphylactique or il y a une indication à l'utiliser dès le stade d'anaphylaxie sévère qui n'inclut pas obligatoirement une chute tensionnelle.

L'adrénaline n'est pas une drogue utilisée fréquemment en médecine générale de ville. Néanmoins, 30 % des praticiens interrogés l'ont déjà utilisée. Il y a certes un biais de recrutement dans cette étude puisqu'il s'agit de praticiens suivants des patients sous ITA aux venins ou ayant une affinité avec l'allergologie ; mais cela reste tout de même une drogue importante dans un cabinet.

Acquisition d'un stylo AIA au cabinet de médecine générale

Sur les 190 praticiens interrogés, 114 soit **60 % possèdent des stylos AIA à leur cabinet**. Cela fait tout de même 76 praticiens (40 % des interrogés) qui n'ont pas d'adrénaline sous forme de stylo AIA. Or, nous avons vu que cette forme d'adrénaline était la plus sûre et efficace démontrée sur plusieurs études de haut grade de recommandation. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la possession de stylos AIA au sein du cabinet et le fait de suivre ou d'avoir suivi des patients sous ITA (analyses multivariées, $p=0,131$, $\alpha=0,05$). Certains praticiens réalisent donc des rappels d'ITA sans avoir de stylo AIA au sein de leur cabinet. Une question serait de demander si les patients ramènent leur stylo AIA au cours de ces consultations pour rappel d'ITA aux venins. Nous ne savons pas également via ce questionnaire si les médecins ne possédant pas de stylo AIA ont au sein de leur cabinet de l'adrénaline sous une autre forme. **Il y a un rôle d'information auprès des praticiens en**

médecine de ville vis-à-vis de ces stylos AIA. Cela peut être le rôle des allergologues hospitaliers dans leurs relations avec les médecins de ville, lors de formation médicale continue ou encore dans les documents remis aux patients et ceux envoyés aux médecins généralistes. Par ailleurs, les délégués médicaux peuvent intervenir avec des visites en cabinet afin de promouvoir leurs stylos AIA.

Éducation au stylo AIA et remise d'un protocole écrit

Seulement la moitié des praticiens interrogés réalise une éducation au stylo AIA (95 praticiens sur 190 interrogés) alors même que 67 % d'entre eux soit 127 praticiens réalisent ou ont réalisé des suivis pour rappels aux venins d'hyménoptères. Les analyses multivariées ne montrent pas un taux plus important d'éducation au stylo AIA chez les praticiens réalisant ou ayant réalisé des rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères ($p = 0,878$, $\alpha = 0,05$). Une première éducation au stylo AIA est réalisée lors des venues du patient en hôpital de jour d'allergologie pour la phase d'augmentation des doses. Il paraît cependant important que cette éducation soit répétée au fur et à mesure de l'ITA aux venins. Le patient suivi pour ITA aura la plupart du temps une consultation avec un allergologue tous les ans ou tous les 2 ans qui sera amené à réaliser à nouveau cette éducation au stylo. **Il paraît néanmoins important que le praticien réalise régulièrement un rappel sur l'utilisation du stylo et surtout sur ces indications.** Cela peut être facilitée par la reprise d'un protocole écrit.

Avec l'éducation au stylo AIA, seulement 22 praticiens sur les 190 interrogés remettent un protocole écrit à l'utilisation du stylo AIA soit 12 %. **Parallèlement, 179 praticiens soit 95 % sont favorables à la mise à disposition d'un protocole écrit d'utilisation du stylo AIA par le CHU.**

Mise à disposition d'un stylo de démonstration type « trainer »

Le nombre de praticiens à qui l'on a remis un ou des stylos de démonstration est de l'ordre de 34 % soit 64 praticiens. Parmi ces 64 praticiens, seulement 4 ont reçu leur stylo de démonstration via la pharmacie. Ce sont essentiellement les délégués médicaux qui sont amenés à mettre à disposition des stylos de démonstration. L'analyse bi-variée montre une tendance plus importante à réaliser des éducations au stylo AIA lorsque des stylos de démonstration ont été remis aux praticiens ($p = 0,001$, $\alpha = 0,05$). Il est probable que les délégués médicaux rappellent lors de leurs passages les modalités d'utilisation des stylos. De plus, avoir à disposition des stylos de démonstration facilite l'éducation orale du patient à qui l'on peut faire

essayer le stylo de démonstration rendant le geste moins abstrait. **Il y a donc un intérêt à mettre à disposition des stylos de démonstration auprès des médecins généralistes.**

XIII.7 Les documents fournis par l'allergologue

Les documents remis par le service du CHRU de Tours par l'allergologue hospitalier après l'Ultra-rush au venin réalisé sont destinés au patient mais surtout au médecin traitant amené à réaliser mensuellement les rappels d'ITA aux venins.

Dans notre étude, 31 praticiens sur 148 ayant répondu à cette question soit 21 % estiment que ces documents ne sont pas suffisants et adaptés. Associée à cette question était posée une question ouverte sur les informations manquantes. Vingt-deux personnes ont émis un avis sur cette question ouverte.

Trois tendances de réponses se dégagent de ces remarques :

Premièrement, le manque de transmission. En effet, au sein du service d'Allergologie du CHRU de Tours, le document expliquant la procédure des rappels est donné en mains propres au patient lors de sa dernière venue en Hôpital de jour. Mais ce document n'est pas envoyé directement au médecin traitant. Il est fortement probable que certains patients ne présentent pas au médecin traitant ce document remis. Par ailleurs, le patient reçoit également en mains propres un protocole d'urgence en cas de piqûre accompagnant l'ordonnance pour la trousse d'urgence. Le médecin ne reçoit pas directement ce document également et aucun exemplaire ne lui ai adressé.

Il conviendrait donc d'adresser les documents nécessaires à la réalisation des rappels d'ITA également au médecin traitant lors de l'envoi du courrier d'hospitalisation afin qu'il reçoive personnellement les documents qu'il peut ensuite garder afin de les ressortir à chaque rappel d'ITA.

Deuxièmement se dégage le manque de clarté du document. **Il paraît nécessaire d'actualiser ces documents et les rendre plus clairs en y ajoutant des schémas et des explications claires, précises et non diluées.**

Troisièmement, le manque de conduite à tenir est notifié par certains praticiens. Effectivement, il n'y a pas dans les documents actuels de réel protocole de prise en charge en cas de réaction.

De même, il conviendrait d'adresser directement au médecin traitant du patient un protocole spécifique de prise en charge en cas de réaction aux rappels d'ITA aux venins.

XIII.8 Relation médecin traitant – allergologue

Seulement 72 praticiens soit 39 % des questionnés ont un allergologue référent avec qui ils travaillent de manière préférentielle. Les autres praticiens questionnés (113 médecins généralistes soit 61 %) adressent soit au CHRU directement, soit à l'allergologue le plus proche. Il n'y a cependant pas plus de praticiens réalisant des rappels d'ITA lorsqu'ils déclarent un allergologue référent que dans les autres cas (analyses bivariées, $p = 0,403$, $\alpha = 0,05$).

XIII.9 Intérêt du sujet ressenti par les médecins généralistes

La majorité des praticiens questionnés étaient intéressées par une Formation Médicale Continue (FMC) et cela indépendamment du fait qu'ils aient suivi ou suivent actuellement des patients sous ITA (analyses bivariées, $p = 0,125$, $\alpha = 0,05$). En effet, on retrouve 54 % soit 102 praticiens intéressés par une FMC sur le sujet de l'ITA aux venins d'hyménoptères.

Parallèlement, on retrouve un intérêt des praticiens ayant répondu à ce questionnaire puisque 78 % d'entre eux soit 148 praticiens étaient intéressés par recevoir les résultats de l'étude. Par ailleurs, on ne retrouvait pas de différence entre ceux suivant des patients pour ITA et ceux n'en ayant jamais suivi (analyses bivariées, $p = 0,182$, $\alpha = 0,05$).

Ce sujet intéresse donc les médecins généralistes. Cet intérêt s'explique peut-être par le peu de formation sur ce sujet au cours des études médicales. Certes le nombre de patients concernés par l'ITA aux venins d'hyménoptères est faible en comparaison avec la patientèle de tous les médecins généralistes mais c'est néanmoins une prise en charge particulière, spécifique et peu commune.

XIII.10 Biais principaux de l'étude

Biais de recrutement

Afin d'obtenir un panel de médecins suffisant réalisant ou ayant déjà réalisé des rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères, nous avons envoyé les questionnaires à un ensemble de médecins connus par le service d'Allergologie du CHRU de Tours comme suivant un ou plusieurs patients pour ITA aux venins en 2017. Cela a permis d'avoir un taux de praticiens concernés par l'ITA actuellement de 127/190 praticiens soit 67 %. Mais l'échantillon ici interrogé est alors moins représentatif de la population générale de médecins traitants exerçant en région Centre-Val de Loire.

Biais de méthodologie

Les freins présentés lors du questionnaire ont été définis après avoir réalisé un interrogatoire oral auprès de certains allergologues et de 9 médecins généralistes. Néanmoins, il aurait pu être intéressant de réaliser un premier travail de recherche qualitatif avec mise en place d'interrogatoires dirigés et encadrés plus nombreux et une analyse de type qualitative des réponses afin de faire ressortir de manière statistiquement significative les freins retenus par les médecins généralistes. Il aurait pu être intéressant par ailleurs de poser une question ouverte pour ce questionnaire sur les freins autres ou manquants. Le risque des questions ouvertes est un manque de participation puisque cela rend le questionnaire plus long à remplir. De plus, la valeur statistique de ce genre de questions est faible.

XIV. Perspectives et propositions

L'étude présentée ici permet de mettre en évidence une nécessité d'**information orale et surtout écrite sur la réalisation des rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères**. Cette information est déjà délivrée aux patients qui transmettent ensuite les fiches pratiques à leurs médecins traitants. Ces derniers émettent un manque de clarté de la fiche pratique proposée actuellement. Par ailleurs, les médecins questionnés sont intéressés par la mise à disposition d'un protocole de soins en cas de réaction secondaire aux rappels d'ITA ou à une piqûre aux venins d'hyménoptères.

Pour cela et en prenant en compte les résultats de l'étude, il est proposé plusieurs documents.

XIV.1 Proposition d'une fiche pratique pour les rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères par le médecin généraliste (Annexe 6)

Un certain nombre de praticiens ont déclaré des difficultés avec la reconstitution du produit à injecter. Le protocole de soin proposé ici a pour but, via des schémas, d'aider à la reconstitution du produit. Par ailleurs, ce protocole de soin permet aussi de clarifier les mesures à prendre avant de réaliser l'injection afin de s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication à la réaliser.

Les mesures nécessaires avant l'injection consistent à s'assurer qu'il n'y a pas d'infection aiguë en cours chez le patient avec un interrogatoire rapide, une prise de tension artérielle et de température. Il faut également s'assurer du délai avec le rappel précédent puisqu'un délai trop long est un facteur de risque indépendant de réaction anormale à l'ITA.

Ensuite, la reconstitution du produit lui-même est découpé en 4 étapes, selon la pratique réalisée par les infirmières diplômées d'état du service d'Allergologie du CHRU de Tours. La première étape consiste à mélanger le diluant avec la poudre de venin, d'homogénéiser ensuite le mélange, puis de prélever la bonne quantité de mélange à la bonne concentration (1 ml à la concentration de 100 g/ml) et enfin l'injection par voie sous-cutanée en regard de la face latérale du bras.

Il est précisé ensuite les mesures nécessaires après l'injection. Il s'agit essentiellement de la surveillance de 30 minutes minimum en cabinet.

XIV.2 Proposition d'un protocole de soins en cas de réaction secondaire aux rappels d'ITA ou à une piqûre aux venins d'hyménoptères (Annexe 7)

L'étude met en évidence une prise en charge variée des réactions secondaires aux rappels d'ITA. Parmi cela, certains cas nécessitent l'injection d'adrénaline par stylo AIA. Le principal frein retrouvé par le questionnaire de cette étude est le risque de réaction sévère suite à la réalisation d'un rappel d'ITA aux venins d'hyménoptères. Nous proposons un document, adapté du protocole de soin du service d'allergologie, d'aide à la conduite à tenir en cas de réactions anaphylactiques aux rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères afin de faciliter et d'aider les médecins libéraux dans la gestion de ces réactions secondaires.

XIV.3 Diffusion des documents proposés

Les délais de transmission par voie postale et le délai entre les rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères sont différents et il y a un risque que le patient nécessite le premier rappel chez son médecin traitant avant que celui-ci n'ait reçu les différents documents proposés ici par voie postale.

Il serait donc intéressant de prévoir un site sécurisé de télémédecine sur lequel le médecin traitant du patient puisse se connecter, par exemple via sa Carte Professionnelle de Santé (CPS). Sur ce site, et avec ses codes professionnels, le médecin traitant pourrait donc trouver les documents, adaptés à son patient en termes de délai entre les rappels, de type de produit, de doses, ...

Pour réaliser cela, il conviendrait d'organiser une mise en place entre le service de télémédecine du CHRU de Tours, voire du CHR d'Orléans et le conseil de l'Ordre des médecins.

XIV.4 Retour d'expérience

Les protocoles proposés nécessitent d'être testés et évalués en pratique avec une utilisation par les médecins généralistes en cabinet.

Après diffusion de ces éléments auprès des médecins généralistes, il conviendrait de réaliser une nouvelle enquête auprès des médecins généralistes pour faire la preuve de l'utilité des nouveaux protocoles diffusés.

XV. Conclusion

L'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste allergologue et le médecin traitant généraliste réalisant les rappels d'ITA. Néanmoins, certains médecins sont réticents à la réalisation de ces rappels. Notre étude a permis de faire apparaître des freins à la réalisation des rappels et la gestion de l'adrénaline au cabinet de ville.

En ce qui concerne la réalisation de ces rappels, le principal frein retrouvé est le **risque de réaction sévère au cabinet**. Ce frein est à corréliser avec la difficulté de diagnostiquer une anaphylaxie sévère en utilisant les classifications de Ring et Messmer ou de Müller. Le groupe d'allergie alimentaire en milieu scolaire de la Société Française d'Allergologie propose un Projet d'Accueil Personnalisé dont le service d'Allergologie du CHRU de Tours s'est inspiré pour réaliser un protocole de soins. Ce dernier est utilisable par les médecins et les patients afin de **simplifier la prise de décision en cas de réaction au rappel d'ITA ou à une piqûre de venin d'hyménoptère**. Ce risque est également à corréliser avec l'utilisation de l'adrénaline en cas d'anaphylaxie sévère. Effectivement, nous retrouvons dans cette étude comme dans la littérature une **sous-utilisation de l'adrénaline en cas d'anaphylaxie sévère notamment lorsqu'il n'y a pas de chute tensionnelle associée**.

Le délai de consultation avec un allergologue est un autre frein retrouvé dans l'étude. Il est le reflet du **déficit en spécialistes allergologues en région Centre-Val de Loire** qui peut représenter un vrai problème dans le parcours de soins allergologique des patients.

Les rappels d'ITA au venin d'hyménoptère sont réalisés toutes les 4 à 6 semaines pour une **durée minimale de 5 ans**. Le **problème d'observance des patients** constituent également un frein retrouvé dans cette étude. Cela met en évidence une nécessité des allergologues initiant l'ITA à **éduquer les patients sur l'importance des délais entre les rappels**. Par ailleurs, la répétition des rappels permet d'acquérir une tolérance immunitaire entre chaque rappel mais c'est la durée des rappels, au minimum 5 ans, qui permet d'acquérir une tolérance immunitaire sur le long terme. Sur ce point à nouveau, il semble nécessaire **d'insister auprès des patients sur l'importance de poursuivre l'ITA aux venins d'hyménoptères jusqu'à son terme**.

Le **délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère** constitue également un frein retrouvé dans notre étude. Ce frein est d'autant plus retrouvé que le service d'accueil des urgences le

plus proche se trouve à plus de 10 km. La rédaction du protocole de soins en cas de réaction à un rappel d'ITA au venin d'hyménoptère doit pouvoir diminuer l'influence de ce frein sur la réalisation des rappels par les médecins généralistes.

En ce qui concerne le stylo AIA, environ 30 % des praticiens interrogés avaient déjà utilisé l'adrénaline au cours de leurs exercices. Néanmoins, dans notre étude, **seulement 60 % possèdent des stylos AIA à leur cabinet**. Seulement la moitié des praticiens interrogés réalisent une éducation au stylo AIA chez les patients détenteurs du stylo. Parallèlement, pratiquement tous les praticiens interrogés sont favorables à la **mise à disposition du protocole de soins en cas de piqûre au venin d'hyménoptère proposé par le service d'Allergologie du CHRU de Tours** afin d'accompagner leur éducation orale à l'utilisation du stylo.

L'acquisition d'un stylo AIA par un médecin généraliste au cabinet doit être l'occasion d'acquiescer également des stylos de démonstration. Notre étude montre que les **médecins généralistes pratiquent plus d'éducation au stylo AIA auprès de leurs patients lorsqu'ils disposent dans leur cabinet d'un stylo de démonstration**.

Le questionnaire réalisé dans cette étude montre également une demande de documents clairs et précis pour la réalisation des rappels d'ITA. Nous avons ainsi élaboré une **fiche pratique** pour répondre à cette demande. Il est également proposé suite à ce travail un **protocole de soins pour les réactions suite aux rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères par le médecin généraliste**. Nous espérons que ces propositions permettront **d'améliorer la prise en charge des ITA aux venins d'hyménoptères pour les médecins généralistes en augmentant la sécurité du patient et en rassurant les médecins généralistes**.

XVI. Références bibliographiques

1. Trebuchon F, Gallen C, Demoly P. Enquête sur la place de l'allergologue dans le réseau de soin. *Rev Fr Allergol*. 2010 Dec 1;50(8):588–93.
2. Les Hyménoptères, Hymenoptera [Internet]. [cited 2018 Jun 4]. Available from: <http://www7.inra.fr/opie-insectes/hymenos.htm>
3. Mc Gavin. *Insectes, araignées et autres arthropodes terrestres*. 2005th ed. Larousse; 2005.
4. Muller. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy*. 2010;(95):141–56.
5. David B, Grégoire C, Dandeu JP. Venins d'hyménoptères Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997 Jan 1;37(8):1057–62.
6. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May 1;113(5):832–6.
7. Revillard. *Immunologie*. 4è éd. De Boeck - Wesmael; 2001. 595 p. (Immunologie).
8. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
9. Tanno LK, Calderon MA, Demoly P, Allergy Academies. Optimization and simplification of the Allergic and Hypersensitivity conditions classification for the ICD-11. *Allergy*. 2016 May;71(5):671–6.
10. Ring J. History and Classification of Anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2010;Vol 95:1–11.

11. Antonicelli L, Biló MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;6.
12. Biló MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009 Oct;39(10):1467–76.
13. Biló BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;8(4):330–7.
14. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 21(8):1166–70.
15. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005 Jul 16;60(11):1339–49.
16. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines: BSACI venom allergy guidelines. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1201–20.
17. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):334–7.
18. Brown SG. Anaphylaxis: Clinical concepts and research priorities. *Emerg Med Australas*. 2006 Apr;18(2):155–69.
19. Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass Envenomations by Honey Bees and Wasps. *West J Med* 1999. 1999;170:223–7.
20. Watemberg N, Weizman Z, Shahak E, Aviram M, Maor E. Fatal Multiple Organ Failure Following Massive Hornet Stings. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995 Jan 1;33(5):471–4.
21. Gallen C. Allergie aux hyménoptères : quel diagnostic? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2007 Jan 1;47(Supplement 2):S19–24.

22. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:5.
23. Golden DBK. Large Local Reactions to Insect Stings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May;3(3):331–4.
24. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Dec;8(1):1–16.
25. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014 Dec;7(1):1–19.
26. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis: *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13–36.
27. les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence*. 2016 Sep;6(5):342–64.
28. Pumphrey RSH. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):451–2.
29. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477-480.e42.

30. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug 1;69(8):1026–45.
31. Calderón MA, Casale T, Cox L, Akdis CA, Burks AW, Nelson HS, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2013 Jul 1;68(7):825–8.
32. Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A. Ultra-rush venom immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Immunol Immunopathol*. 2006 Jun;36(6):704–13.
33. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Muller U, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity*. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1459–70.
34. Mühler U. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Feb;
35. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy*. 2010 Mar;65(3):391–5.
36. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May;101(5):606–12.
37. Golden DBK. Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004;7.
38. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):744–64.
39. Lavigne C, Lozac'h P, Drouet M. Mastocytose et anaphylaxie aux venins d'hyménoptères. *Rev Fr Allergol*. 2017 Dec 1;57(8):577–82.

40. Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2007 Jan 1;47(Supplement 2):S25–31.
41. Golden D, Kageysobotka A, Valentine M, Lichtenstein L. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 May;67(5):370–4.
42. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):1027–32.
43. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Apr 1;79(4):660–77.
44. Mosbech H, Müller U, Behalf Of The Study Group O. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study: Side-effects of insect venom immunotherapy. *Allergy*. 2000 Nov;55(11):1005–10.
45. Bilò MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, et al. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar;4(2):327-329.e1.

XVII. Annexes

XVII.1 Tableaux

XVII.1.1 **Tableau 1 : Classification Gell et Coombs**

Type	Dénomination	Délai de survenue	Effecteurs	Mécanisme	Principales maladies
I	Hyper-sensibilité immédiate , ou réaction anaphylactique	< à 30 mn	IgE spécifique	Interaction entre les IgE spécifiques et les allergènes Activation des mastocytes et des basophiles qui libèrent leurs médiateurs	Choc anaphylactique Manifestations atopiques (asthme, dermatite atopique, rhino-conjonctivites allergiques...) Urticaire/angioedèmes
II	Hyper-sensibilité par cytotoxicité		IgG, IgM complément	Réaction antigène, anticorps cellulaire Activation du complément suivie de la lyse cellulaire	Cytopénies médicamenteuses (anémies, neutropénies, thrombopénies ...) Maladie hémolytique du nouveau-né Anémie hémolytique auto-immune
III	Hyper-sensibilité par complexes immuns	6 à 16h	Précipitines, IgM, IgG1, IgG2, IgG3	Formation d'immuns complexes activant le complément et créant des lésions tissulaires sur le site de leur formation ou à distance	Phénomène d'Arthus (modèle expérimental) Pneumopathies d'hypersensibilité Maladie sérique Glomérulonéphrites immunes Endocardites, vascularites...
IV	Hyper-sensibilité retardée	24 à 48h	Lymphocytes T	Action pro-inflammatoire de cytokines secrétées par les cellules T sensibilisées à un antigène Formation d'un infiltrat à cellules mononuclées, puis d'un granulome	Hypersensibilité tuberculinique et aux agents infectieux à multiplication intracellulaire (certaines bactéries ou virus, champignons, parasites) Eczémas de contact Certaines éruptions maculopapuleuses

XVII.1.2 Tableau 2 : Critères diagnostiques de l'anaphylaxie par Sampson

Critères cliniques pour le diagnostic de l'anaphylaxie	
L'anaphylaxie est hautement probable si au moins un des 3 critères suivants est rempli	
Critère 1	<p>Survenue aiguë (entre quelques minutes et plusieurs heures) d'une maladie touchant la peau et/ou les muqueuses, généralisée, (urticaire, prurit ou éruption, œdème des lèvres, de la langue, du pharynx) ; plus au moins 1 des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Troubles respiratoires : dyspnée, bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxémie. 2. Hypotension artérielle ou symptômes de défaillance viscérale (collapsus, syncope, incontinence).
Critère 2	<p>Au moins 2 des signes suivants, survenant rapidement (entre quelques minutes et plusieurs heures) à la suite de l'exposition d'un sujet à un allergène auquel il est probablement sensibilisé :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atteinte cutanéomuqueuse généralisée, (urticaire, prurit ou éruption, œdème des lèvres, de la langue, du pharynx). 2. Troubles respiratoires : dyspnée, bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxémie. 3. Hypotension artérielle ou symptômes de défaillance viscérale (collapsus, syncope, incontinence). 4. Symptômes digestifs persistants (crampes et douleurs abdominales, vomissements).
Critère 3	<p>Hypotension survenant rapidement (entre quelques minutes et plusieurs heures) après l'exposition d'un sujet à un allergène vis à vis duquel sa sensibilisation est connue.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chez l'enfant et le nourrisson : hypotension systolique (selon l'âge*) ou diminution > à 30% de la TA attendue 2. Chez l'adulte : TA systolique < 90 mm Hg ou diminution > à 30% de la TA habituelle.

XVII.1.3 Tableau 3 : Classification de Ring et Messmer

Grades de sévérité des allergies immédiates		
Grade	Symptômes	
I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire/angioedème	
Anaphylaxie	II	Au moins 2 organes atteints : signes cutanés, symptômes respiratoires (bronchospasme, toux, dyspnée), symptômes digestifs
	III	Hypotension artérielle : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmie
	IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès

XVII.1.4 Tableau 4 : Classification de Müller

Stades	Manifestations cliniques
Loco-régional	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aiguë banale locale persistant 2 à 3 heures • Oedème atteignant au moins 2 articulations de durée > à 24 heures
I (léger)	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire aiguë généralisée, prurit • Sensation de malaise, anxiété
II (modéré)	<p><i>1 ou plusieurs signes de stade I, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oedème • Oppression thoracique • Douleurs abdominales, nausées, diarrhée • Vertiges
III (grave)	<p><i>1 ou plusieurs signes de stade II, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée • Dysphagie • Dysphonie • Confusion, impression de mort imminente
IV (grave)	<p><i>1 ou plusieurs signes de stade III, associés à au moins 2 signes suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyanose • Hypotension • Collapsus • Perte de connaissance • Syncope • Incontinence

XVII.1.5 Tableau 5 : Traduction clinique des réactions d’anaphylaxie aux venins d’hyménoptères

REACTION D’EMBLEE GRAVE ?

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J’ai très mal au ventre, je vomis
- Mains, pieds, cuir chevelu me démangent
- Je me sens mal ou bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes :

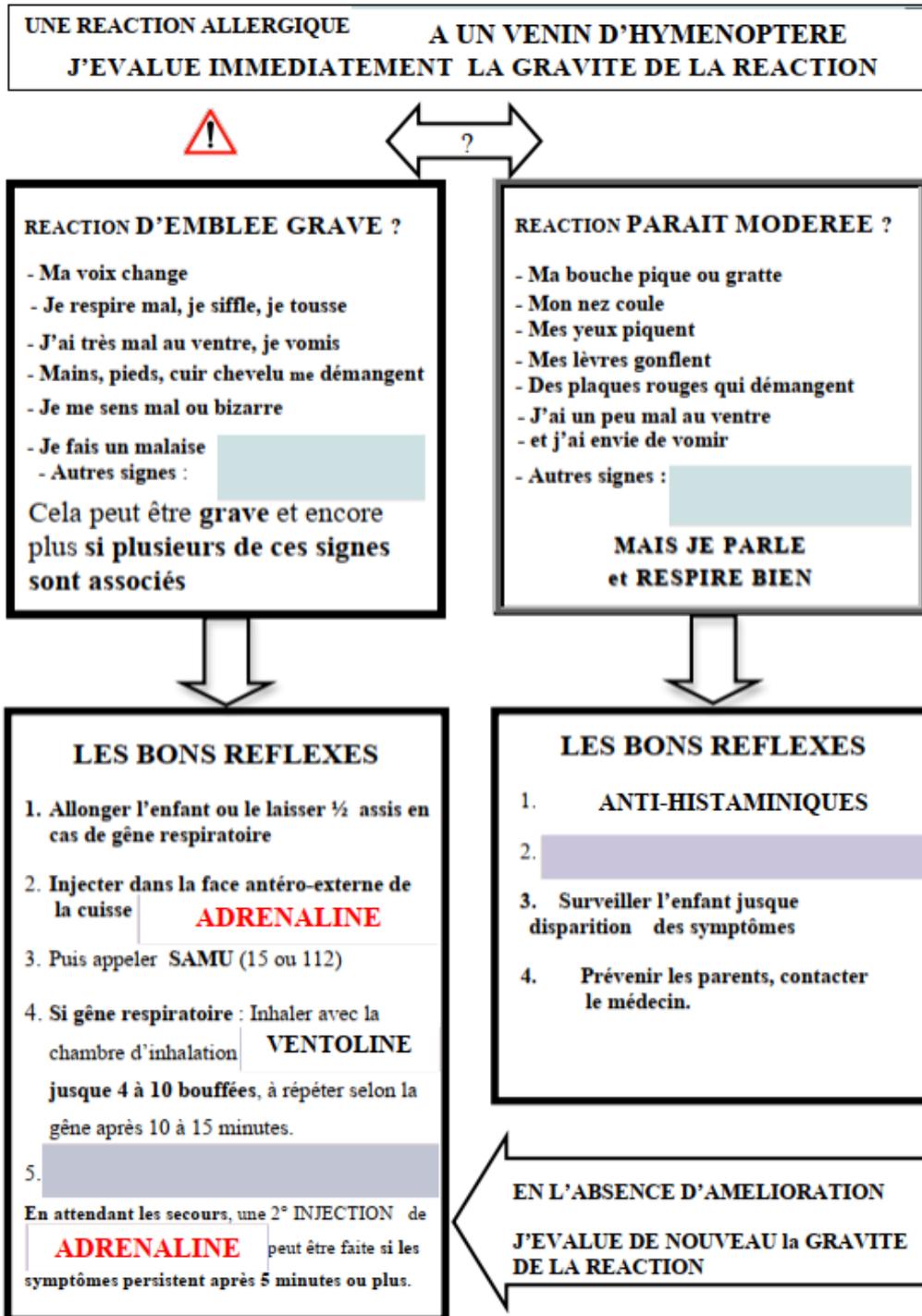
Cela peut être **grave** et encore plus si **plusieurs de ces signes sont associés**

REACTION PARAIT MODEREE ?

- Ma bouche pique ou gratte
- Mon nez coule
- Mes yeux piquent
- Mes lèvres gonflent
- Des plaques rouges qui démangent
- J’ai un peu mal au ventre
- et j’ai envie de vomir
- Autres signes :

MAIS JE PARLE et RESPIRE BIEN

XVII.1.6 Tableau 6 : Conduite à tenir devant une réaction généralisée anaphylactique suite à une piqûre d'hyménoptère



XVII.1.7 Tableau n°7 : Analyses bivariées des freins à la désensibilisation en fonction de la patientèle

Tableau n° 7 - Analyses bi-variées des freins à la désensibilisation en fonction de la patientèle du praticien

Freins		Suivi de patients sous ITS				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Manque de créneaux mensuels de consultations disponibles	OUI	5	2,6	12	6,3	17	8,9	0,001
	NON	122	64,2	51	26,8	173	91,1	
Manque de temps pour réaliser la désensibilisation au cours d'une consultation	OUI	9	4,7	11	5,8	20	10,5	0,028
	NON	118	62	52	27,5	170	89,5	
Manque de rémunération de l'acte	OUI	17	8,9	11	5,8	28	14,7	0,456
	NON	110	57,9	52	27,4	162	85,3	
Risque de réaction sévère suite à la réalisation d'une désensibilisation en cabinet	OUI	71	37,4	43	22,6	114	60	0,102
	NON	56	29,5	20	10,5	76	40	
Délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère	OUI	21	11,1	13	6,8	34	17,9	0,488
	NON	106	55,8	50	26,3	156	82,1	
Manque de preuve de l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères	OUI	10	5,3	6	3,2	16	8,4	0,7
	NON	117	61,6	57	30	174	91,6	
Problème d'observance des patients à la répétition des injections sur le long terme	OUI	29	15,3	15	7,9	44	23,2	0,881
	NON	98	51,6	48	25,2	146	76,8	
Aucun des freins proposés	OUI	34	17,9	14	7,4	48	25,3	0,497
	NON	93	48,9	49	25,8	142	74,7	
Délai de consultation avec un allergologue	OUI	65	37,1	33	18,9	98	56	0,092
	NON	60	34,3	17	9,7	77	44	

XVII.1.8 Tableau n°8 : Analyses bivariées du délai d'arrivée du SAMU en fonction de la distance du SAU le plus proche

Tableau n°8 - Analyses bi-variées du délai d'arrivée du SAMU en fonction de la distance du SAU le plus proche

Frein		A quelle distance se trouve le service d'accueil des urgences le plus proche?				Total		p-value (alpha 0,05)
		< 10 km		10 - 30 km		n	%	
		n	%	n	%			
Délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère	OUI	5	2,7	28	15,4	33	18,1	< 0,0001
	NON	88	48,4	61	33,5	149	81,9	

XVII.1.9 Tableau n°9 : Analyses bivariées du risque de réaction sévère comme frein à l'ITS au cabinet en fonction de la présence de stylos AIA au cabinet

Tableau n°9 - Analyses bi-variées du risque de réaction sévère comme frein à l'ITS au cabinet en fonction de la présence de stylos AIA au cabinet

Frein		Stylos auto-injecteurs d'Adrénaline au cabinet				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Risque de réaction sévère suite à la réalisation d'une désensibilisation en cabinet	OUI	69	36,3	45	23,7	114	60	0,856
	NON	45	23,7	31	16,3	76	40	

XVII.1.10 Tableau n°10 : Analyses bivariées de l'utilisation d'adrénaline, de stylo auto-injecteur d'adrénaline (AIA) disponibles au cabinet et d'éducation au stylo en fonction du suivi de patients sous ITA

Tableau n°10 - Analyses bi-variées de l'utilisation d'adrénaline, de stylo auto-injecteur d'Adrénaline (AIA) disponible au cabinet et d'éducation au stylo AIA en fonction du suivi de patients sous ITS

		Suivi de patients sous ITS						p-value
		OUI		NON		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Utilisation d'Adrénaline lors d'une consultation ou d'une visite à domicile	OUI	38	20	18	9,5	56	29,5	0,848
	NON	89	46,8	45	23,7	134	70,5	
Stylo AIA disponible au cabinet	OUI	81	42,6	33	17,4	114	60	0,131
	NON	46	24,2	30	15,8	76	40	
Education au stylo Adrénaline	OUI	63	33,2	32	16,8	95	50	0,878
	NON	64	33,7	31	16,3	95	50	
Remise d'un protocole écrit	OUI	14	7,5	8	4,3	22	11,8	0,661
	NON	112	60,2	52	28	164	88,2	

XVII.1.11 Tableau n°11 : Analyses bivariées de la présence de stylo AIA au cabinet en fonction de la distance du SAU proche

Tableau n°11 - Analyses bi-variées de la présence de stylo AIA au cabinet en fonction de la distance du SAU le plus proche

Frein		Distance du SAU le plus proche				Total		p-value (alpha 0,05)
		< 10 km		10 - 30 km		n	%	
		n	%	n	%			
Stylos auto-injecteurs d'Adrénaline au cabinet	OUI	58	32	51	28	109	60	0,486
	NON	35	19	38	21	73	40	

XVII.1.12 Tableau n°12 : Analyses bivariées de la mise à disposition de stylo « trainer » par les délégués médicaux en fonction de l'éducation au stylo AIA

Tableau n°12 - Analyses bi-variées de la mise à disposition de stylo "trainer" par les délégués médicaux en fonction de l'éducation au stylo AIA

		Education au stylo AIA				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Mise à disposition de stylo "trainer" par les délégués médicaux	OUI	40	22	20	11	60	33	0,001
	NON	52	28	73	39	125	67	

XVII.1.13 Tableau n°13 : Analyses bivariées de la réalisation d'ITA en fonction d'un allergologue référent

Tableau n°13 - Analyses bi-variées de la réalisation d'ITS en fonction d'un allergologue référent

		Allergologue référent				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Réalise ou a réalisé des rappels d'ITS aux venins	OUI	52	28	75	41	137	69	0,403
	NON	20	11	38	20	58	31	

XVII.1.14 Tableau n°14 : Analyses bivariées de l'intérêt pour une FMC en fonction du suivi d'un ou plusieurs patients pour ITA

Tableau n°14-1 - Analyses bi-variées de l'intérêt pour une FMC en fonction du suivi d'un ou plusieurs patients pour ITS

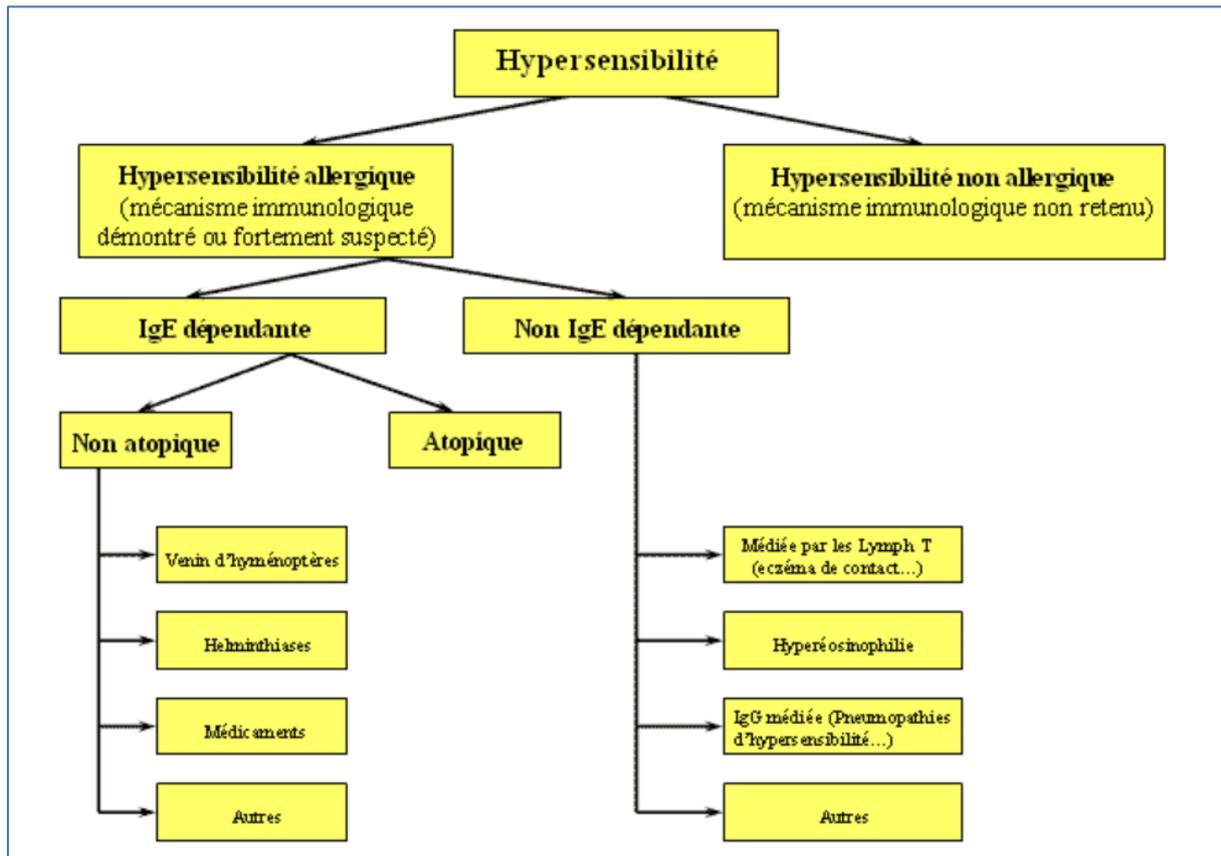
		Suivi de patients pour ITS				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Intérêt pour une FMC	OUI	64	34	38	20,2	102	56,2	0,125
	NON	63	33,5	23	12,2	86	45,7	

Tableau n°14-2 - Analyses bi-variées de l'intérêt pour le résultat de cette étude en fonction du suivi d'un ou plusieurs patients pour ITS

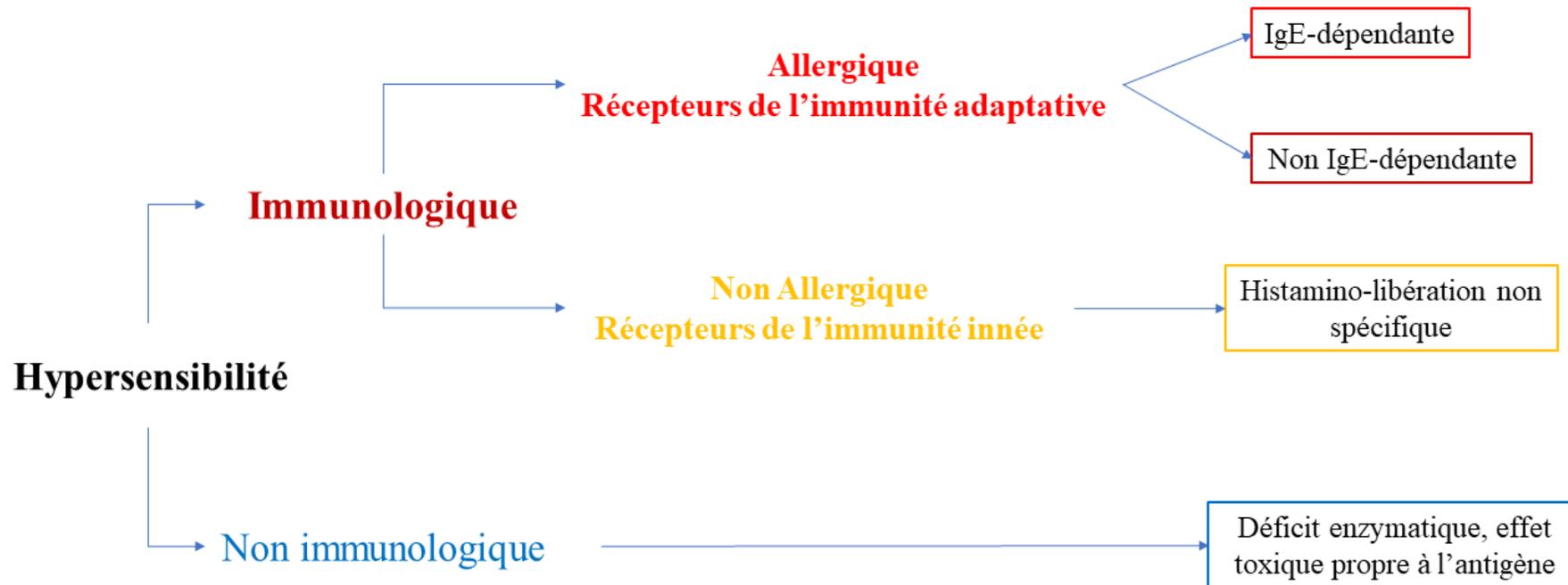
		Suivi de patients pour ITS				Total		p-value (alpha 0,05)
		OUI		NON		n	%	
		n	%	n	%			
Intérêt pour le résultat de cette étude	OUI	103	54,5	45	23,8	148	78,3	0,182
	NON	24	12,7	17	9	41	21,7	

XVII.2 Annexes

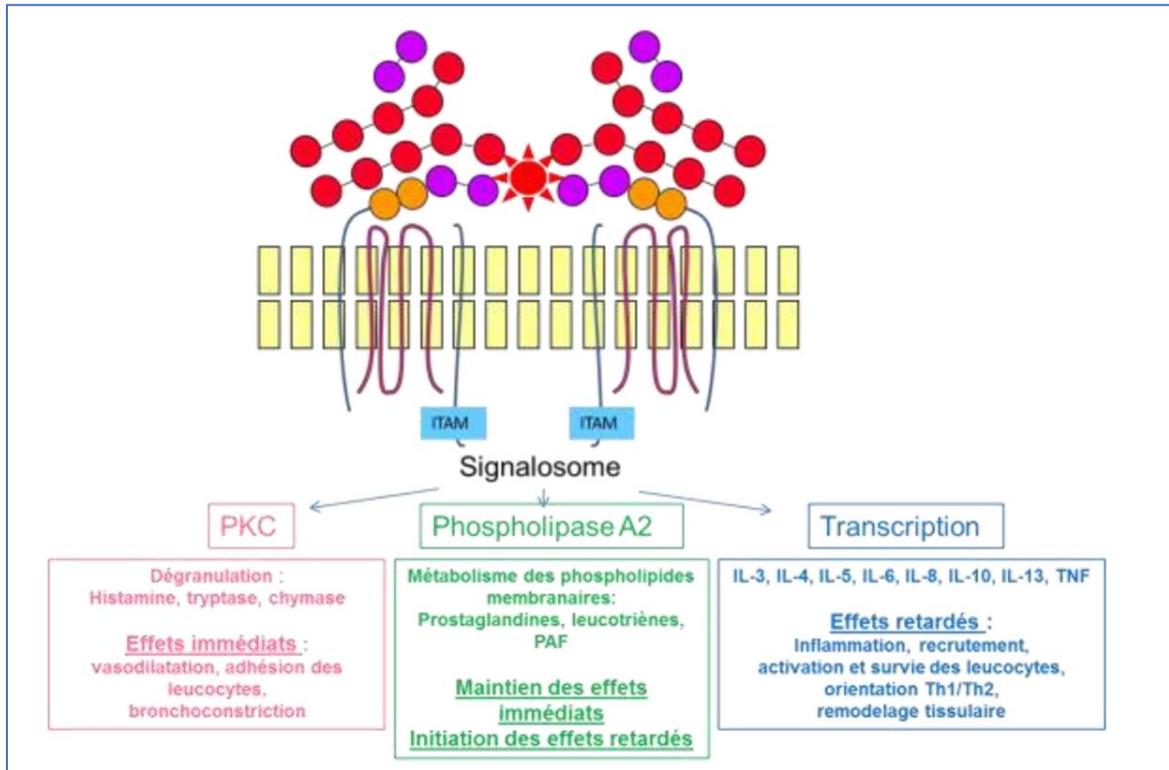
XVII.2.1 Annexe 1 : Nomenclature Task Force d'après EAACI, Johansson et al. (2001)



XVII.2.2 Annexe 2 : Hypersensibilité, nouvelle classification par l'Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM 2018)



XVII.2.3 Annexe 3 : Phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate



XVII.2.4 Annexe 4 : Protocole d'Ultra-Rush



UNITE TRANSVERSALE D'ALLERGOLOGIE

Responsable de l'Unité :
Dr Hoarau Cyrille

**ULTRA-RUSH AU VENIN D'HYMÉNOPTÈRES
J1**

ALLERGIES GÉNÉRALES & RESPIRATOIRES
Site de Bretonneau
Médecins de l'Unité
Dr Philippe Carré
Dr Marie-Chantal Carré-Faure
Dr Elisabeth Drouot
Dr Cyrille Hoarau
Dr Emilie Rigal
Dr Alain Sonnevillle
Dr Alain Thillay

Secrétariat - Rendez-vous : 02 47 47 97 14
Hospitalisation de jour : 02 47 47 37 86
Télécopie : 02 47 47 97 13

Injection à J1 : ___/___/___

NOM :
PRÉNOM :

Venin de guêpe vespula/abeille Alyostal Albey
Médicaments en cours :

Perfusion périphérique en garde-veine
Surveillance TA/pouls/DEP toutes les 30 minutes

ALLERGIES CITANÉES
Site de Trousseau
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Laurent Machet
Dr Emilie Rigal

Secrétariat - Rendez-vous : 02 47 47 46 07
Hospitalisation de jour : 02 47 47 46 19
Télécopie : 02 47 47 87 02

Horaires	Heure	Concentration	Dose	TA/pouls	DEP	Réaction
	H0	1 µg/ml	0.1 ml <input type="checkbox"/>			
	H+30	10 µg/ml	0.1 ml <input type="checkbox"/>			
	H+1h	100 µg/ml	0.1 ml <input type="checkbox"/>			
	H+1h30	100 µg/ml	0.2 ml <input type="checkbox"/>			
	H+2h00	100 µg/ml	0.3 ml <input type="checkbox"/>			
	H+2h30					
	H+3h00	100 µg/ml	0.4 ml <input type="checkbox"/>			
	H+3h30					
	H+4h00					
	H+4h30					
	H+5h					
	H+5h30					
	H+6h					
	H+6h30					
	H+7h					

- Garder systématiquement le patient 4 heures après la dernière injection
- Ordonnance de sortie remise (antihistaminiques+corticoïde)

ALLERGIES DE L'ENFANT
Site de Clocheville
Médecine de l'Unité
Dr Marie-Chantal Carré-Faure
Dr Bernard Caurier
Dr Nathalie Faure
Dr Cyrille Hoarau
Pr Yvon Lebranchu
Dr Pascal Lognon
Dr Emilie Rigal

Secrétariat 02 47 47 91 97
Rendez-vous 02 47 47 47 65
Hospitalisation de jour : poste 76644
Télécopie : 02 47 47 87 32

Merci d'adresser toute votre correspondance en précisant le site de Bretonneau ou de Clocheville ou de Trousseau à :
Unité Transversale d'Allergologie - CHRU de TOURS - 37044 TOURS Cedex 9

Responsable de l'Unité :
Dr Hoarau Cyrille

**ULTRA-RUSH AU VENIN D'HYMÉNOPTÈRES
J15**

Injection à J15 : ___ / ___ / ___

NOM :

PRÉNOM :

Venin de guêpe vespula/abeille Alyostal Albey

Perfusion périphérique en garde-veine

Surveillance TA/pouls/DEP toutes les 30 minutes

**ALLERGIES
GENERALES &
RESPIRATOIRES**

Site de Bretonneau
Médecins de l'Unité
Dr Philippe Carré
Dr Marie-Chantal
Carré-Faure
Dr Elisabeth Drouet
Dr Cyrille Hoarau
Dr Emille Rigal
Dr Alain Sonneville
Dr Alain Thillay

Secrétariat - Rendez-vous
02 47 47 97 14
Hospitalisation de jour :
02 47 47 37 86
Télécopie : 02 47 47 97 13

**ALLERGIES
CUTANÉES**

Site de Trousseau
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Laurent Machet
Dr Emille Rigal

Secrétariat - Rendez-
vous : 02 47 47 46 07
Hospitalisation de jour :
02 47 47 46 19
Télécopie : 02 47 47 87 02

**ALLERGIES DE
L'ENFANT**

Site de Clocheville
Médecine de l'Unité
Dr Marie-Chantal
Carré-Faure
Dr Bernard Caurier
Dr Nathalie Faure
Dr Cyrille Hoarau
Pr Yvon Lebranchu
Dr Pascal Lognon
Dr Emille Rigal

Secrétariat 02 47 47 91
97
Rendez-vous 02 47 47 47
65
Hospitalisation de jour :
poste 76644
Télécopie : 02 47 47 87 32

Horaires	Heure	Concentration	Dose	TA/pouls	DEP	Réaction
	H0	100 µg/ml	0.5 ml <input type="checkbox"/>			
	H+30min					
	H+1h00	100 µg/ml	0.5 ml <input type="checkbox"/>			
	H+1h30					
	H+2h					

Garder systématiquement le patient 1 heure après la dernière injection

Ordonnance de sortie remise (antihistaminiques+corticoïde)

Validation 2010

Merci d'adresser toute votre correspondance
en précisant le site de Bretonneau ou de Clocheville ou de Trousseau à :
Unité Transversale d'Allergologie - CHRU de TOURS - 37044 TOURS Cedex 9

XVII.2.1 Annexe 5 : Questionnaire de thèse

DARENE Pierre-Antoine, interne de médecine générale.

Désensibilisation aux venins d'hyménoptères

On commence par quelques questions sur votre exercice médical.

1. Age ? (1 seule réponse possible)
 - 20 – 30 ans
 - 31 – 40 ans
 - 41 – 50 ans
 - 51 – 60 ans
 - Plus de 60 ans
2. Dans quel département exercez-vous ? (1 seule réponse possible)
 - Cher (18)
 - Eure-et-Loir (28)
 - Indre (36)
 - Indre-et-Loire (37)
 - Loir-et-Cher (41)
 - Loiret (45)
3. Quelle type de pratique exercez-vous ? (1 seule réponse possible)
 - Rurale
 - Semi-rurale
 - Urbaine
4. A quelle distance se trouve l'allergologue le plus proche ? (1 seule réponse possible)
 - < 20 km
 - 20 – 50 km
 - > 50 km
5. A quelle distance se trouve le service d'accueil des urgences le plus proche ? (1 seule réponse possible)
 - < 10 km
 - 10 – 30 km
 - > 30 km

Patientèle suivie pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

6. Avez-vous déjà suivi ou suivez-vous actuellement un ou plusieurs patients pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? (1 seule réponse possible)
 - OUI
 - NON
7. Combien de patients avez-vous suivi pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères en 2017 ? (1 seule réponse possible)
 - 1 patient
 - 2 patients
 - 3 à 5 patients
 - 5 à 10 patients
 - Plus de 10 patients
 - Je n'ai pas suivi de patient pour cela en 2017.

DARENE Pierre-Antoine, interne de médecine générale.

8. Combien de patient avez-vous suivi jusqu'à l'arrêt de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères à 5 ans ? (1 seule réponse possible)
- 1 patient
 - 2 patients
 - 3 à 5 patients
 - 5 à 10 patients
 - Plus de 10 patients
 - Je n'ai pas suivi de patient pendant toute la durée de la désensibilisation

Réactions secondaires à l'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère.

9. Avez-vous déjà observé une réaction secondaire à l'injection d'une immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON
10. De quels grades étaient ces réactions selon la classification de Ring & Messner ? (Plusieurs réponses possibles)
- Grade I : Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisé avec ou sans angio-œdème
 - Grade II : Atteinte multi-viscérale modérée : signes cutanéomuqueux +/- hypotension artérielle +/- tachycardie +/- toux +/- dyspnée +/- signes digestifs
 - Grade III : Atteinte mono- ou multi-viscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie +/- bronchospasme +/- trouble du rythme cardiaque +/- signes digestifs
 - Grade IV : Arrêt cardiaque
11. Quel a été le traitement nécessaire après ces réactions ? (Plusieurs réponses possibles)
- Anti-histaminique
 - Corticothérapie
 - Adrénaline
 - Autre

Réalisation de l'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère.

12. Avez-vous déjà eu des problèmes pour la reconstitution du produit à injecter ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON
13. Trouvez-vous que la réalisation de la désensibilisation au venin d'hyménoptère est compatible avec le temps normal d'une consultation en cabinet de médecine générale ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON, cela prend plus de temps
14. Parmi ces propositions, la ou lesquelles constituent pour vous un frein à la réalisation d'une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? (réponses multiples possibles)
- Manque de créneaux mensuels de consultations disponibles
 - Manque de temps pour réaliser la désensibilisation au cours d'une consultation
 - Manque de rémunération de l'acte
 - Risque de réaction sévère suite à la réalisation d'une désensibilisation en cabinet
 - Délai d'arrivée du SAMU en cas de réaction sévère
 - Manque de preuve de l'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères
 - Problème d'observance des patients à la répétition des injections sur le long terme

Stylo d'Adrénaline auto-injecteur

15. Avez-vous déjà eu à utiliser l'Adrénaline lors d'une consultation ou d'une visite à domicile ? (Plusieurs réponses possibles)
- OUI, lors d'une réaction à une désensibilisation aux venins d'hyménoptères
 - OUI, pour une réaction allergique sévère
 - OUI, pour une autre indication (arrêt cardio-pulmonaire, ...)
 - NON
16. Avez-vous des stylos auto-injecteurs d'Adrénaline dans votre cabinet ? (On ne tient pas compte dans cette question des autres formes d'Adrénaline disponibles) (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON
17. Avez-vous déjà réalisé une éducation au stylo auto-injecteur d'Adrénaline ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON

Education au stylo auto-injecteur

18. Vous aidez-vous d'un protocole écrit à l'utilisation du stylo auto-injecteur d'Adrénaline ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON
19. Seriez-vous intéressé par la mise à disposition d'un protocole écrit d'utilisation du stylo auto-injecteur d'Adrénaline à remettre au patient réalisé par le service d'Allergologie du CHU de Tours ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON, j'ai déjà un protocole adapté
 - NON, je préfère faire une éducation orale au patient
20. Les pharmaciens ou délégués médicaux mettent-ils à votre disposition des stylos auto-injecteurs d'Adrénaline de démonstration ? (1 seule réponse possible)
- OUI, le pharmacien m'a proposé des stylos trainer
 - OUI, le délégué médical m'a donné des stylos trainer
 - NON je n'en ai pas

Relation médecin traitant – allergologue

Cette dernière rubrique a pour but d'évaluer le lien entre votre exercice de médecine générale et les allergologues de la région.

21. Les documents fournis par l'allergologue lors du relais avec le médecin traitant pour une désensibilisation au venin d'hyménoptères sont-ils suffisants et adaptés selon vous ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON
22. Le délai de consultation avec un allergologue est-il un frein à la réalisation de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères pour vous ? (1 seule réponse possible)
- OUI
 - NON

DARENE Pierre-Antoine, interne de médecine générale.

23. Avez-vous un allergologue « référent » vers qui orienter vos patients ou demander un avis ? (1 seule réponse possible)

- OUI
- NON, je propose au patient l'allergologue le plus proche de son lieu d'habitation
- NON, j'envoie directement le patient dans le service d'allergologie du CHRU de Tours.

24. Seriez-vous intéressé par une FMC (Formation Médicale Continue) autour du sujet de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?

- OUI
- NON

XVII.2.2 Annexe 6 : Fiche pratique pour les rappels d'ITA aux venins d'hyménoptères par le médecin généraliste



SERVICE D'ALLERGLOGIE

Responsable de l'Unité :
Dr Hoarau Cyrille (MCU-PH)

ALLERGIES GÉNÉRALES, RESPIRATOIRES & MÉDICAMENTEUSES

Site Troussier
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila ~~Nguyen~~
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline ~~Machet~~
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 97 14
02 47 47 99 12
Hospitalisation de jour :
02 47 47 37 86
Fax : 02 47 47 85 78
02 47 47 97 13

ALLERGIES DE CONTACTS

Site Troussier
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila ~~Nguyen~~
Dr Pauline ~~Machet~~
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 90 24
Fax : 02 47 47 87 02

ALLERGIES DE L'ENFANT

Site Choletais
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Nathalie Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline ~~Machet~~
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 47 65
Fax : 02 47 47 87 32

CHRU de Tours
02 47 47 47 47

Vous pouvez trouver des conseils
pour préparer votre consultation
d'allergologie sur le site internet
du CHRU de Tours, dans la fiche
d'identité du service « Unité
Transversale d'Allergologie » :

<http://www.chu-tours.fr/unite-transversale-dallergologie>

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE TOURS
PÔLE MEDECINE N° FINESS : 370000481
Service d'Allergologie
Tel. : 02 47 47 97 14 / 02 47 47 99 12 – Fax : 02 47 47 85 78
Chef de service : Docteur Cyrille HOARAU

PROTOCOLE RAPPELS D'IMMUNOTHERAPIE AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES POUR LE CABINET DE VILLE

Vous allez recevoir en consultation un patient allergique à un venin d'hyménoptère. Il a débuté en hôpital de jour du CHRU de Tours une **immunothérapie allergénique** ou désensibilisation à un ou plusieurs venins d'hyménoptères.

Dans le cadre de cette immunothérapie allergénique, il nécessite des rappels de venin d'hyménoptère **toutes les 4 semaines**. Cela consiste en une **injection de 100µg** (parfois 200µg, cf ordonnance remise au patient) de produit par **voie sous-cutanée** afin d'obtenir sur le long terme une tolérance immunitaire vis-à-vis de ce venin.

Conduite à tenir AVANT l'injection :

- Prises des constantes : **Température, Tension artérielle**
- S'assurer de l'absence d'infection en cours
- Vérifier le délai depuis la dernière injection
- Vérifier la disponibilité de **stylos auto-injecteur d'Adrénaline** au cabinet
- Vérifier la péremption de l'adrénaline injectable
- Vérifier la péremption du produit à injecter

Reconstitution du produit :

1ère étape : prélever 1,1 ml de diluant et remettre en solution la poudre contenant le venin (110µg de venin).





**SERVICE
D'ALLERGOLOGIE**

Responsable de l'Unité :
Dr Hoarau Cyrille (MCU-PH)

**ALLERGIES GÉNÉRALES,
RESPIRATOIRES &
MÉDICAMENTEUSES**

Sir Erwanneau
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila Hoarau
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 97 14
02 47 47 99 12
Hospitalisation de jour :
02 47 47 37 86
Fax : 02 47 47 85 78
02 47 47 97 13

ALLERGIES DE CONTACTS

Sir Troussier
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila Hoarau
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 90 24
Fax : 02 47 47 87 02

ALLERGIES DE L'ENFANT

Sir Charbonnel
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Nathalie Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 47 65
Fax : 02 47 47 87 32

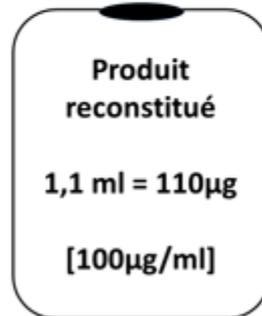
CHRU de Tours
02 47 47 47 47

Vous pouvez trouver des conseils
pour préparer votre consultation
d'allergologie sur le site internet
du CHRU de Tours, dans la fiche
d'identité du service « Unité
Transversale d'Allergologie » :

<http://www.chu-tours.fr/unite-transversale-dallergologie>

2^{ème} étape : Mélanger délicatement pour homogénéiser le produit sans faire de mousse.

On obtient donc un produit reconstitué de 1,1 ml avec 110µg soit une concentration de 100µg/ml :



3^{ème} étape : Prélever les 1ml soit 100 µg de produit dans une seringue 1 ml graduée au 1/100 munie d'une aiguille 15-5/10 (aiguille à IDR).

4^{ème} étape : injection de 1ml soit 100µg par voie sous-cutanée dans la face latérale du bras.

Noter la date et la dose de l'injection dans le carnet de désensibilisation/

Mesures à entreprendre APRES l'injection :
SURVEILLANCE 30 minutes au cabinet (salle d'attente). Le patient peut ainsi prévenir si des symptômes se produisent.

XVII.2.3 Annexe 7 : Protocole de soins en cas de réaction suite à un rappel d'ITA ou une piqûre aux venins d'hyménoptères



**SERVICE
D'ALLERGLOGIE**

Responsable de l'Unité :
Dr Hoarau Cyrille (MCU-PH)

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE TOURS
POLE MEDECINE N° FINESS : 370000481

Service d'Allergologie
Tel : 02 47 47 97 14 / 02 47 47 99 12 – Fax : 02 47 47 85 78
Chef de service : Docteur Cyrille HOARAU

CONDUITE A TENIR EN CAS DE REACTION A UN RAPPEL D'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE AUX VENINS D'HYMENOPTERES

Lors d'un rappel d'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères, une réaction anormale peut survenir. Elle se manifeste pour les ¼ des cas dans les 30 minutes suivant l'injection d'où l'importance d'une surveillance au cabinet pendant cette durée.

Plusieurs réactions sont possibles :

<i>Type de réaction</i>	Réaction locale	Réaction loco-régionale
<i>Définition</i>	Erythème prurigineux de moins de 10 cm et persistant moins de 24h.	Erythème prurigineux de plus de 10cm, persistant de plus de 24h et pouvant atteindre deux articulations.
<i>Traitement immédiat</i>	Anti-histaminique 2cp si gêne importante ressentie par le patient	Antihistaminique 2cp à poursuivre pendant 48h à la dose de 2cp/j
<i>Traitement au prochain rappel</i>	Aucun	Antihistaminique 2cp/j à débiter 28h avant l'injection et à poursuivre jusqu'à 48h après l'injection

ALLERGIES GÉNÉRALES, RESPIRATOIRES & MÉDICAMENTEUSES

Site Trousses
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila Noury
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 97 14
02 47 47 99 12
Hospitalisation de jour :
02 47 47 37 86
Fax : 02 47 47 85 78
02 47 47 97 13

ALLERGIES DE CONTACTS

Site Trousses
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Dalila Noury
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 99 24
Fax : 02 47 47 87 02

ALLERGIES DE L'ENFANT

Site Choisy-le-Roi
Médecins de l'Unité
Dr Cyrille Hoarau
Dr Marie-Chantal Carré-Faurc
Dr Nathalie Faurc
Dr Gaëlle Simon
Dr Pauline Maubert
Dr Marion Dumont

Secrétariat - Rendez-vous :
02 47 47 65
Fax : 02 47 47 87 32

CHRU de Tours
02 47 47 47 47

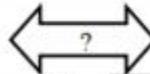
Vous pouvez trouver des conseils pour préparer votre consultation d'allergologie sur le site internet du CHRU de Tours, dans la fiche d'identité du service « Unité Transversale d'Allergologie » :

<http://www.chu-tours.fr/unite-transversale-dallergologie>

1

Réaction anaphylactique non sévère et sévère :

UNE REACTION ALLERGIQUE A UN VENIN D'HYMENOPTERE
J'EVALUE IMMEDIATEMENT LA GRAVITE DE LA REACTION



REACTION D'EMBLEE GRAVE ?

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Mains, pieds, cuir chevelu me démangent
- Je me sens mal ou bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes : [REDACTED]

Cela peut être grave et encore plus si plusieurs de ces signes sont associés

REACTION PARAIT MODEREE ?

- Ma bouche pique ou gratte
- Mon nez coule
- Mes yeux piquent
- Mes lèvres gonflent
- Des plaques rouges qui démangent
- J'ai un peu mal au ventre - et j'ai envie de vomir
- Autres signes : [REDACTED]

MAIS JE PARLE et RESPIRE BIEN

LES BONS REFLEXES

1. Allonger l'enfant ou le laisser 1/2 assis en cas de gêne respiratoire
2. Injecter dans la face antéro-externe de la cuisse **ADRENALINE**
3. Puis appeler SAMU (15 ou 112)
4. Si gêne respiratoire : Inhaler avec la chambre d'inhalation **VENTOLINE** jusque 4 à 10 bouffées, à répéter selon la gêne après 10 à 15 minutes.
5. [REDACTED]

En attendant les secours, une 2° INJECTION de **ADRENALINE** peut être faite si les symptômes persistent après 5 minutes ou plus.

LES BONS REFLEXES

1. ANTI-HISTAMINIQUES
2. [REDACTED]
3. Surveiller l'enfant jusque disparition des symptômes
4. Prévenir les parents, contacter le médecin.

EN L'ABSENCE D'AMELIORATION
J'EVALUE DE NOUVEAU la GRAVITE DE LA REACTION

Vu, le directeur de thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**