



**HAL**  
open science

## Manifestations cliniques de l'allergie aux venins d'hyménoptères

J. Bourrain, M. Bouvier, S. Lefèvre

► **To cite this version:**

J. Bourrain, M. Bouvier, S. Lefèvre. Manifestations cliniques de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Revue Française d'Allergologie, 2021, Progrès en Dermato-Allergologie, XXVII (1), pp.79. 10.1016/j.reval.2021.10.005 . hal-03676027

**HAL Id: hal-03676027**

**<https://hal.science/hal-03676027v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Manifestations cliniques de l'allergie aux venins d'hyménoptères

Jean-Luc Bourrain<sup>1,2</sup>, Michel Bouvier<sup>3</sup>, Sébastien Lefèvre<sup>4</sup>

1. Allergologie et dermato-allergologie, CHU de Montpellier, 34295, Montpellier Cedex 5

2. UMR 1302 Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique, INSERM, Université de Montpellier, Montpellier

3. Centre d'Allergologie du Beaujolais, 69400 Limas; Ramsay Polyclinique du Beaujolais 69400 Arnas

4. Allergologie, CHR de Metz, 1 allée du Château, 57530 Ars-Laquenexy

## Résumé :

Le recueil des données d'anamnèse est fondamental en allergologie notamment en cas de suspicion d'allergie au venin d'hyménoptère. Les différents symptômes cliniques et leur chronologie doivent systématiquement être colligés dans les dossiers médicaux. Que ce soit une réaction loco-régionale, une réaction systémique anaphylactique ou une atteinte d'organe, l'attitude thérapeutique ultérieure sera différente. Ce sont ces éléments sémiologiques qui permettent de décider ou non de l'indication ou non d'une immunothérapie et des médicaments d'urgence à mettre en place.

## Abstract :

The collection of anamnesis data is fundamental in allergology, especially in cases of suspected allergy to hymenoptera venom. The various clinical symptoms and their chronology must be systematically collected in the medical files. Whether there is a locoregional reaction, a systemic anaphylactic reaction or organ damage, the subsequent therapeutic attitude will be different. These semiological elements make it possible to decide whether or not an immunotherapy is indicated and whether emergency medications should be prescribed.

Mots clés : Anaphylaxie, hyménoptère, réaction loco-régionale, sémiologie, symptomatologie, venin

Key words : Anaphylaxis, hymenoptera, large local reaction, semiology, symptomatology, venom

## Abréviations :

AVH : allergie au venin d'hyménoptère

RLR : réaction loco-régionale

## 1. Réactions locales et loco-régionales

Toujours gênantes, parfois inquiétantes, les réactions locales et loco-régionales aux piqûres d'hyménoptères sont un motif fréquent de consultation à la fois pour rechercher une réponse thérapeutique préventive ou curative, mais aussi dans la crainte que ces manifestations soient les prémices de symptômes plus graves.

Les réactions locales sont des symptômes normaux, conséquences de la toxicité directe des venins ainsi que de la réaction immunitaire spécifique ou non qu'ils déclenchent. Très rapidement après la piqûre apparaît sur son site un œdème douloureux puis éventuellement prurigineux qui peut persister quelques heures, voire parfois quelques jours. Il existe tout un gradient dans l'intensité, la vitesse d'apparition et la durée de ces réactions locales normales.

Une réaction loco-régionale (RLR) est définie par la survenue d'un gonflement de plus de 10 cm et persistant plus de 24 heures [1]. Ce gonflement peut volontiers s'aggraver durant 24 à 48 heures après la piqûre et persister jusqu'à 21 jours, avec une médiane à 7 jours dans une série de 310 patients [2]. Sa prévalence est de 2,4 à 26,4% dans la population générale [3]. Chez les apiculteurs, la prévalence peut monter jusqu'à 38% [4], tandis que pour les enfants les taux rapportés vont de 11,5 à 19% [3,5]. Si classiquement, le status atopique ne semblait être ni un facteur de risque ni un facteur de protection vis à vis de cette symptomatologie, récemment il a été mis en évidence qu'une sensibilisation à des pneumallergènes était présente chez 36,8% des patients ayant présenté une RLR importante versus 22,6% en cas de réaction systémique [6]. Ce sont des réactions inflammatoires érythémateuses et prurigineuses qui exceptionnellement peuvent être le siège de vésicules, de bulles voire d'autres atteintes systémiques non anaphylactiques. Elles peuvent s'accompagner d'une traînée de lymphangite voir d'adénopathie satellite dans les 24-48h sans que cela corresponde à une surinfection [6].

D'un point de vue physiopathologique, il est vraisemblable que ce groupe ne soit pas totalement homogène et puisse intégrer plusieurs mécanismes différents plus ou moins intriqués. Tout d'abord des phénomènes toxiques liés aux composants enzymatiques des venins (phospholipases, hyaluronidases...) qui ont des toxicités cutanées, neurologiques, sanguines, etc [7]. Mais ces réactions inflammatoires font également appel à des phénomènes immunitaires innés ou adaptatifs et qui pour ces derniers pourraient participer tant des IgE que des lymphocytes T spécifiques [7].

Une question importante en allergologie est d'essayer de prévoir les risques encourus et d'en déduire l'attitude thérapeutique à suivre. Dans le cas des RLR, l'inquiétude qui justifie souvent la consultation est de savoir si cette symptomatologie constitue ou non les prémices d'une réaction systémique grave. Classiquement, il y avait un consensus pour retenir un risque de survenue d'une réaction systémique <5% après une RLR importante [8,9]. Quelques données contradictoires ont cependant été avancées ces dernières années. Il faudrait peut-être dissocier la survenue de façon répétée de RLR importantes après les piqûres qui n'entraînerait pas de sur-risque anaphylactique significatif, de la survenue d'un premier épisode de RLR importante. En effet, une étude, par ailleurs critiquée sur sa méthodologie, retrouve après un antécédent de premier épisode de RLR importante un taux de réactions systémiques en cas de nouvelle piqûre de 24% dont 11% sévères. Les IgE spécifiques ne permettent pas de dépister ces patients à la différence d'IDR positives à 0,001 µg/ml [10,11]. Cette thématique sera probablement le sujet de publications futures, car cela pourrait potentiellement déboucher sur des changements de pratique.

## **2. Réactions systémiques**

### **2.1 Anaphylaxie**

Les manifestations systémiques anaphylactiques sont des symptômes importants à décrypter et à analyser, car elles conditionnent bon nombre des étapes de la prise en charge tant diagnostique que thérapeutique des allergies aux venins d'hyménoptères. Les détails sémiologiques et leurs chronologies sont donc des éléments essentiels qu'il faut à chaque fois rechercher de façon active. Ils doivent être colligés dans le dossier du patient de façon exhaustive pour permettre de reprendre si besoin le raisonnement médical à une date ultérieure.

L'anaphylaxie après piquûre d'hyménoptère est de survenue rapide, le plus souvent dans les 30 minutes, et sa gravité est corrélée à une apparition en moins de 5 minutes [12]. La résolution des symptômes est assez rapide en l'absence de complication, mais une évolution biphasique reste possible, estimée par certains auteurs à 5% des anaphylaxies tout venant et survenant dans les 6 à 11h ce qui conditionne la durée de la surveillance en cas d'anaphylaxie [13].

Classiquement, ce sont des réactions cliniques aiguës incluant plusieurs organes cutanéomuqueux, respiratoires, digestifs, etc, pouvant ainsi se regrouper en plusieurs tableaux cliniques différents (tableaux 1 et 2).

- Les signes cutanéomuqueux sont certainement les plus fréquents. Il s'agit essentiellement d'urticaires généralisées. Dans certains cas, les tissus sous-cutanés sont intéressés et on observe alors l'apparition d'un angioedème. La dysphonie peut être un des premiers signes. Si possible, l'angioedème doit être constaté cliniquement car il peut facilement être confondu avec une crise d'angoisse qui donne l'impression et le ressenti d'un gonflement laryngé.
- L'atteinte respiratoire peut commencer par un toussotement ou une toux plus intense, et dégénérer en crise d'asthme typique. Ce tableau clinique est plus fréquent chez l'asthmatique. Un œdème diffus des bronches peut conduire à un asthme aigu grave. Cette atteinte respiratoire peut se compléter d'une rhinite voire d'une conjonctivite.
- L'atteinte circulatoire liée à la vasodilatation généralisée peut se manifester par des tableaux cliniques de différentes gravités allant du simple malaise au choc anaphylactique pouvant conduire au décès. Ce choc est à différencier des autres causes de syncopes pouvant survenir dans un contexte de piquûre: choc vagal, choc cardiogénique, syndrome d'hyperventilation et attaque de panique, hypoglycémie. Les patients prenant des bêta-bloquants ou des IEC ont un risque plus élevé de développer des symptômes cardio-vasculaires sévères y compris d'arrêt cardiaque en cas d'anaphylaxie, qu'elle soit induite par les venins ou non [14].
- Les signes digestifs ne sont pas rares et se traduisent par des douleurs épigastriques, abdominales, des nausées, vomissements ou des diarrhées.
- Parmi les symptômes neurologiques on distingue les troubles visuels, les vertiges, les sensations d'ivresse qui peuvent être liés à l'hypotension, les incontinences urinaires ou fécales. Les paresthésies de la zone piquée (bras, jambe), mais aussi à distance et immédiates (régions palmo-plantaires, sous-axillaires, linguales ou orbitaires, parties génitales, cuir chevelu) sont souvent annonciatrices de réactions plus graves. Des troubles de la mémoire ont également été rapportés et à l'extrême des comas.

L'anaphylaxie sévère est une urgence médicale dont les symptômes peuvent comporter tachycardie avec pouls petit et filant, instabilité tensionnelle puis hypotension franche, syncope puis troubles du rythme et arythmie ventriculaire. Elle évolue en 3 phases (tableau 3), le choc d'étiologie anaphylactique est un choc hypovolémique, où la vasodilatation créée par les médiateurs de l'hypersensibilité immédiate joue un rôle primordial [15]. D'autres phénomènes peuvent être associés: anaphylaxie cardiaque [16], avec arrêts cardiaques inauguraux, spasmes coronaires et nécrose myocardique, diminution de la contractilité cardiaque gauche, et aussi veinoconstriction hépatosplanchnique [17] majorant l'hypovolémie et l'hypotension systémique, ou encore veinoconstriction pulmonaire [18] avec augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et aggravation de l'hypoxie. Les conséquences portent sur les fonctions cardiaque et cérébrale ; la perfusion corticale cérébrale est diminuée ce qui aggrave les conséquences de l'hypoxie sur le cerveau [15].

Actuellement l'anaphylaxie est cliniquement retenue soit devant une symptomatologie cutanée évocatrice (urticaire, angioedème) et une atteinte d'au moins un autre organe soit la survenue après une exposition allergénique d'une atteinte respiratoire et/ou cardiovasculaire [19]. Les tableaux 1 et 2 reprennent les différents stades ou grades permettant de classer la sévérité de la réaction [20,21].

## **2.2 Anaphylaxie et désordres d'activation mastocytaires**

A côté de la présentation classique de l'anaphylaxie, il existe une présentation quasi spécifique des désordres d'activation mastocytaire sous-jacents : en quelques minutes à peine, la personne piquée présente un malaise sans signe cutané associé. Une telle présentation clinique doit donc faire rechercher une mastocytose ou un syndrome d'activation mastocytaire, qu'il soit clonal ou non. Cette thématique a pris beaucoup d'importance ces dernières années et elle est détaillée dans l'article sur la mastocytose. Une large cohorte a également montré que les patients ayant présenté des anaphylaxies sans atteinte cutanée et ayant un taux de tryptase basale intermédiaire entre 8 et 11 ng/ml ont déjà un risque plus élevé d'anaphylaxie sévère induite par les venins [14]. Le principal diagnostic différentiel de ces syncopes ou malaises anaphylactiques post-piqûres est le malaise vagal, pas toujours facile à dissocier. Le dosage de la tryptasémie dans les 4 heures et à distance de l'épisode peut permettre de faire la différence, il doit donc être systématique et il est important de transmettre cette notion à nos confrères urgentistes et généralistes.

## **2.3 Envenimation**

Il s'agit d'un diagnostic différentiel car son mécanisme n'est pas allergique. Il est donc important de connaître ce tableau clinique et ses conditions de survenues dans le cadre de la prise en charge des allergies aux venins d'hyménoptères (AVH).

Les accidents par envenimation massive ont fait il y a une trentaine d'années la une des médias avec les « abeilles tueuses » en Amérique [22]. Des abeilles africaines « *Apis mellifera scutellata* » (venant du sud-ouest Africain notamment de Namibie) ont été introduites au Brésil en 1956 pour obtenir une variété d'abeille plus apte à supporter le climat local et meilleure productrice de miel. Mais un an plus tard, 26 reines se sont échappées du laboratoire avec leurs colonies. Leur accouplement avec des abeilles européennes a abouti à des abeilles hybrides africanisées. A raison de 300 à 500

kilomètres par an, elles ont colonisé une grande partie de l'Amérique du Sud, de l'Amérique centrale et du Sud des Etats-Unis pour arriver en Californie en 1994 [23]. Des accidents avec ces abeilles africanisées ont commencé à être rapportés à l'époque dans la littérature [23–25]. Comme leurs homologues africaines, les abeilles africanisées, plus petites et plus sombres que les abeilles européennes, sont extrêmement agressives et pourront attaquer par milliers pour défendre leur nid; elles seront plus nombreuses à piquer que les européennes [22,23]. Le sac à venin des abeilles africanisées contiendrait moins de venin et moins de mellitine que celui des abeilles européennes, et c'est plus le nombre total de piqûres (envenimation) qui serait responsable des réactions sévères [26].

*Apis mellifera* (européenne et africaine) est l'espèce d'abeille la plus fréquemment responsable d'accident par envenimation; d'autres espèces d'abeilles, notamment en Asie (*A. cerana* et *A. dorsata*), ont été impliquées dans des accidents par envenimation massive, mais moins souvent. Les frelons seraient plus dangereux que les guêpes, de par une plus grande quantité de venin injectée et une plus grande toxicité du venin. Quant aux polistes et aux bourdons, ils seraient peu impliqués dans des accidents d'envenimation massive, du fait du faible nombre d'insectes dans leurs colonies [27].

Les doses létales extrapolées à partir de la souris aboutissent pour un enfant de 20 kg à 350 piqûres d'abeille et 1225 pour un adulte de 75kg [28]. Toujours pour le venin d'abeille des envenimations après 50 à 200 piqûres pour l'adulte et moins pour l'enfant peuvent induire anxiété, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, tachycardie, hypertension et atteinte rénale. Pour des nombres plus importants de piqûres (200 à 500) peuvent survenir des défaillances multi-viscérales s'aggravant sur plusieurs jours : hémolyse, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, etc...

Pour les guêpes également, des symptômes d'envenimation peuvent apparaître quand la quantité de piqûres dépasse la cinquantaine. Alors que pour les frelons des cas létaux sont rapportés pour des quantité nettement inférieures entre 20 et 30 et même un cas d'un homme de 62 ans ayant reçu 17 piqûres.

Il est important de noter que l'urticaire et l'asthme ne sont pas des symptômes rapportés en cas d'envenimation.

### **3. Expressions cliniques atypiques de l'AVH**

Il y a longtemps que la littérature allergologique s'intéresse aux atypies des accidents allergiques. En 1977, Light rapportait déjà des cas de maladies sériques, ainsi que des atteintes neurologiques et rénales [29]. Ces 3 pathologies sont en effet celles qui sont le plus souvent décrites parmi les réactions atypiques.

#### **3.1 Maladie sérique et vascularites**

Cette expression d'hypersensibilité semi-retardée est connue depuis longtemps [30] bien qu'assez peu décrite; la littérature est peu abondante sur ce sujet et il y a peu de cas récents [31]. Elle peut survenir pour les venins d'abeille et de guêpe. La maladie sérique survient entre 1 et 2 semaines après la ou les piqûres d'insectes. Les piqûres multiples sont peut-être un facteur de risque comme signalé par plusieurs auteurs [32,31,29], mais les maladies sériques après une seule piqûre d'hyménoptère sont néanmoins possibles. Certains patients expriment à la fois l'allergie immédiate et l'allergie semi-retardée [32] et les bilans allergologiques montrent dans toutes les études la participation ou au minimum la présence d'une réaction IgE spécifique de l'insecte en cause ainsi qu'une augmentation des IgG voire des IgG1 [33]. Certains

auteurs ont opté pour l'indication de l'immunothérapie [32,31], misant sur la participation des IgE, et les quelques résultats rapportés peuvent sembler encourageants. Toutefois la règle actuelle tend plutôt à considérer que la maladie sérique, comme l'ensemble des réactions tardives, ne constitue pas une indication d'immunothérapie [30]. La maladie sérique a également été rapportée après immunothérapie allergénique au venin d'hyménoptère [34].

Quelques cas de vascularite avec purpura de type Schönlein-Henoch sont également rapportés [35]. Des vascularites cutanées sévères avec lésions nécrotiques ont été décrites après morsure de fourmi rouge *Solenopsis geminata* [36].

### 3.2 Les atteintes neurologiques

Décrites dès 1964 [37] sous forme d'encéphalopathie et d'atteinte ophtalmologique, les atteintes neurologiques sont rapportées pour divers hyménoptères [38].

Les tableaux neurologiques décrits sont variés :

- l'un des plus fréquents semble être la mononévrite et la névrite optique [37,39-44],
- la polyradiculonévrite [45-47],
- le syndrome de Fisher [48], associant ataxie, aréflexie, ophtalmoplégie considéré comme variante du syndrome de Guillain Barré,
- quadriparésie et incontinence urinaire [49],
- épisodes épileptiques se présentant comme des accès de grand mal [50],
- névralgie du trijumeau [51],
- encéphalopathie [37,52,53] parfois fatale [53],
- syndrome de Reye avec atteinte multi-organe cible mais prioritairement encéphalopathie et hépatomégalie [38],
- trouble de la conscience [54,55] et séquelles à type de troubles obsessionnels compulsifs [54].

Ces atteintes neurologiques sont souvent tardives et parfois associées à des réactions allergiques immédiates [52,50,55,47]. Elles sont parfois isolées sans aucun contexte anaphylactique.

La physiopathologie de ces atteintes neurologiques est incertaine. En cas d'association avec une symptomatologie anaphylactique, l'hypothèse que l'atteinte neurologique soit une complication de l'anoxie est la plus probable [52]. La neurotoxicité des venins est également possible. Ainsi la phospholipase A2 du venin d'abeille serait dotée d'une activité neurotoxique via des récepteurs C-Type présents au niveau du cerveau. La ponératoxine du venin d'abeille pourrait également être neurotoxique [56].

Enfin, la possibilité d'une réaction auto-immune ciblée contre les structures neurologiques et induite par un allergène des venins est également évoquée [47,49].

### 3.3 Les atteintes rénales

Le syndrome néphrotique est la pathologie rénale la plus décrite en lien avec les piqûres d'hyménoptères. Le premier cas a été rapporté en 1955 par Rytand [40]. Curieusement il est surtout décrit pour les venins d'abeille [40-43, 45, 47] plus que pour les venins de guêpe [57]. Le délai entre la piqûre d'insecte et la survenue du syndrome néphrotique peut aller jusque 5 jours [58]. Il survient souvent après piqûre unique, mais des piqûres multiples sont parfois signalées [59].

Dans une population de 180 enfants atteints de syndrome néphrotique, Cuoghi et coll. mentionnent que 3 d'entre eux ont présenté une rechute de leur pathologie rénale après piqûre d'abeille [60]. Le mécanisme est peut être toxique lors de piqûres multiples [59] mais cette hypothèse est peu recevable en cas de piqûre unique. Néanmoins la place de l'allergie IgE-dépendante est peu documentée dans la littérature sur ce sujet. Les atteintes rénales aiguës sont surtout décrites en cas de piqûres multiples et accompagnent les rhabdomyolyses et hémolyses et c'est alors un facteur de mauvais pronostic [61,62].

### **3.4 Les atteintes cardiaques**

Le syndrome de Kounis est un syndrome coronarien aigu survenant dans un contexte d'allergie [63,64]. Il est lié à l'activation mastocytaire et plaquettaire. Les piqûres et morsures d'arthropodes en sont la cause dans plus de 20% des cas. Dans plus de 80 % des cas, il survient dans les heures suivant l'exposition allergénique.

Trois variants ont été décrit :

- le type I : angor vasospastique sur coronaires saines
- le type II : sur coronaropathie asymptomatique qui entraîne un spasme coronaire ou une érosion de la plaque
- le type III : se produit dans le cadre de la thrombose coronarienne ou de la thrombose d'un stent.

Ce syndrome peut survenir sur un terrain de désordre d'activation mastocytaire, le rendant plus sévère, et il peut être une cause de décès. Il est donc important de le connaître et de savoir le diagnostiquer. Il peut parfois être difficile de le différencier de l'effet des traitements anti-anaphylactiques type adrénaline ou en cas de symptomatologie neurologique associée prédominante [65].

Mais ce syndrome n'est pas la seule complication cardiaque pouvant être induite par les piqures d'hyménoptères. La cardiomyopathie de tako-tsubo est un dysfonctionnement ventriculaire gauche non ischémique transitoire et réversible souvent lié au stress et connu également sous le nom de syndrome du cœur brisé. L'aspect échographique du cœur en forme de piège à poulpe japonais (tako-tsubo) est caractéristique. La symptomatologie clinique et les modifications ECG peuvent évoquer un infarctus antérieur. La cause peut être une complication de l'utilisation des traitements par catécholamines, mais il y a également d'authentiques déclenchements par l'anaphylaxie au venin [66-69].

Nous rappelons ici que les atteintes cardiaques préexistantes sont également un facteur de mauvais pronostic pour les accidents allergiques.

### **3.5 Urticaire au froid et venins**

L'urticaire au froid est une forme d'urticaire physique pouvant être primaire ou secondaire, et dans ce cas, associée à des infections (EBV, mycoplasme, syphilis) ou des pathologies immunitaires ou hématologiques (cryoglobulinémie, maladie de Waldenström, déficit en complément). Quelques cas ont été rapportés survenus dans les 48 heures ou les jours suivant des piqûres d'hyménoptères, de méduses et au cours d'immunothérapies au venin d'hyménoptère [70,71].

La survenue est le plus souvent rapide (dans les 48 heures) et elle concerne préférentiellement des femmes jeunes. Dans une série de 4 cas la durée a été inférieure à 1 an, mais des évolutions de plus de 10 ans ont également été rapportées [71,72].



### **3.6 Tableaux divers**

Les cas d'anémie hémolytique dans un tableau d'hémolyse, d'insuffisance rénale aiguë et souvent de rhabdomyolyse associée sont essentiellement décrits dans des cas d'envenimation massive [73]. L'étiologie toxique est la plus probable et la phospholipase A est suspectée [74]. Néanmoins un cas d'anémie hémolytique après une unique piqûre de guêpe a été rapporté [75]. Il a également été rapporté une thrombopénie auto-immune dans le décours d'une immunothérapie au venin d'abeille [76].

En conclusion, si les manifestations cliniques de l'AVH sont classiques et bien connues, il faut insister sur leur description minutieuse dès la première consultation, vu son importance pour établir un pronostic et un traitement adéquat, mais il faut aussi pouvoir reconnaître les manifestations atypiques, à la fois pour rassurer les patients et pour leur proposer un traitement spécifique le cas échéant.

## Bibliographie

1. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
2. Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:244-58.
3. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-76.
4. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:423-7.
5. Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One* 2020;15:e0231747.
6. Golden DBK. Large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:331-4.
7. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
8. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4 Pt 1):494-8.
9. Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* 2015;13:21.
10. Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy* 2019;74:1969-76.
11. Pucci S, Incorvaia C, Romano A. Large local reaction to Hymenoptera stings: Sound studies are needed to change a shared concept. *Immun Inflamm Dis* 2019;7:258-9.
12. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535-45.
13. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:408-16.e1-2.
14. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, Bilò MB, Cardona V, Christoff G, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the

European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:653-662.e9.

15. Brown SGA. Anaphylaxis: clinical concepts and research priorities. *Emerg Med Australas* 2006;18:155-69.
16. Correa E, Mink S, Unruh H, Kepron W. Left ventricular contractility is depressed in IgE-mediated anaphylactic shock in dogs. *Am J Physiol* 1991;260(3 Pt 2):H744-751.
17. Shibamoto T, Cui S, Ruan Z, Liu W, Takano H, Kurata Y. Hepatic venoconstriction is involved in anaphylactic hypotension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1436-41.
18. Miyahara T, Shibamoto T, Wang HG, Koyama S. Role of circulating blood components and thromboxane in anaphylactic vasoconstriction in isolated canine lungs. *J Appl Physiol* 1997;83:1508-16.
19. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100472.
20. Mueller HL. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med* 1959;261:374-7.
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 26 1977;1(8009):466-9.
22. McKenna WR. The Africanized honey bee. *Allergy Proc* 1992;13:7-10.
23. Ariue BK. Multiple Africanized bee stings in a child. *Pediatrics* 1994;94:115-7.
24. França FO, Benvenuti LA, Fan HW, Dos Santos DR, Hain SH, Picchi-Martins FR, et al. Severe and fatal mass attacks by « killer » bees (Africanized honey bees--*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med* 1994;87:269-82.
25. Díaz-Sánchez CL, Lifshitz-Guinzberg A, Ignacio-Ibarra G, Halabe-Cherem J, Quinones-Galvan A. Survival after massive (>2000) Africanized honeybee stings. *Arch Intern Med* 27 1998;158:925-7.
26. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:79-86.
27. Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med* 1999;170:223-7.
28. Schmidt JO. Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera. *Toxicon* 2018;150:96-104.
29. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:355-8.
30. Sheehan RK. Serum sickness and recurrent angioedema after bee sting. *JAMA*,

1965;193:155-6.

31. Lazoglu AH, Boglioli LR, Taff ML, Rosenbluth M, Macris NT. Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(6 Pt 1):522-4.
32. Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:331-7.
33. Polly SM, Engler RJM, Hershey J, Carpenter G. Serum sickness reaction to natural yellow jacket (YJ) stings associated with significant elevations in YJ-specific IgG1. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:240.
34. De Bandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF, Herman D. Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol* 1997;24:1195-7.
35. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Unusual reaction to hymenoptera sting: a case of Schönlein-Henoch purpura. *Allergy* 2007;62:333-4.
36. Knight D, Bangs MJ. Cutaneous allergic vasculitis due to *Solenopsis geminata* (Hymenoptera: Formicidae) envenomation in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38:808-13.
37. Goldstein NP, Rucker CW, Klass DW. Encephalopathy and papilledema after bee sting. *JAMA* 1964;188:1083-4.
38. Weizman Z, Mussafi H, Ishay JS, Shvil Y, Goitein K, Livni N, et al. Multiple hornet stings with features of Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1985;89:1407-10.
39. Breen LA, Burde RM, Mendelsohn GE. Beesting papillitis. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;3:97-100.
40. Singh I, Chaudhary U. Bilateral optic neuritis following multiple wasp stings. *J Indian Med Assoc* 1986;84:251-2.
41. Song HS, Wray SH. Bee sting optic neuritis. A case report with visual evoked potentials. *J Clin Neuroophthalmol*. 1991;11:45-9.
42. Berríos RR, Serrano LA. Bilateral optic neuritis after a bee sting. *Am J Ophthalmol* 1994;117:677-8.
43. Keller M. [Optic neuritis after wasp sting]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1995;206:367-8.
44. Maltzman JS, Lee AG, Miller NR. Optic neuropathy occurring after bee and wasp sting. *Ophthalmology* 2000;107:193-5.
45. Pacini P, Bianchini G, Roncucci P. [Polyradicular neuritis following Hymenoptera stings. A clinical case with successful outcome]. *Minerva Anestesiol* 1986;52:289-92.
46. Van Antwerpen CL, Gospe SM, Wade NA. Myeloradiculopathy associated with wasp sting. *Pediatr Neurol* 1988;4:379-80.

47. Ridolo E, Albertini R, Borghi L, Meschi T, Montanari E, Dall'Aglio PP. Acute polyradiculoneuropathy occurring after hymenoptera stings: a clinical case study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:385-90.
48. Marks HG, Augustyn P, Allen RJ. Fisher's syndrome in children. *Pediatrics* 1977;60:726-9.
49. Bánovcin P, Havlíčková Z, Jesenák M, Nosál S, Durdík P, Ciljaková M, et al. Severe quadriparesis caused by wasp sting. *Turk J Pediatr* 2009;51:485-8.
50. Candiotti KA, Lamas AM. Adverse neurologic reactions to the sting of the imported fire ant. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:417-20.
51. Kahilogullari G, Ugur HC, Tatli M, Kanpolat Y. Trigeminal neuropathic pain following honeybee sting: a case report. *Turk Neurosurg* 2010;20:261-4.
52. Peters GA, Karnes WE, Bastron JA. Near-fatal and fatal anaphylactic reactions to insect sting. *Ann Allergy* 1978;41:268-73.
53. Gállego J, Tuñón T, Soriano G, Delgado G, Lacruz F, Villanueva JA. Bilateral pallidostriatal necrosis caused by a wasp sting: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:474-6.
54. Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F. [Obsessional-type compulsive behavior caused by bilateral circumscribed pallidostriatal necrosis. Encephalopathy caused by a wasp sting]. *Rev Neurol (Paris)* 1981;137:269-76.
55. Gee MR, Kruyer WB. Case report of an aviator with a single episode of altered consciousness due to Hymenoptera hypersensitivity. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:1113-6.
56. Valencia Zavala MP, Sánchez Olivas JA, Sánchez Olivas MA, Montes Montes J, Duarte Díaz RJ, León Oviedo C. [Allergy and neurotoxicity induced by bee sting. Case report and literature review]. *Rev Alerg Mex* 2007;54:177-85.
57. Tauk B, Hachem H, Bastani B. Nephrotic syndrome with mesangial proliferative glomerulonephritis induced by multiple wasp stings. *Am J Nephrol* 1999;19:70-2.
58. Tasic V. Nephrotic syndrome in a child after a bee sting. *Pediatr Nephrol* 2000;15:245-7.
59. Olivero JJ, Ayus JC, Eknayan G. Nephrotic syndrome developing after bee stings. *South Med J* 1981;74:82-3.
60. Cuoghi D, Venturi P, Cheli E. Bee sting and relapse of nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1988-1989;9:82-3.
61. Hughes RL. A Fatal Case of Acute Renal Failure From Envenoming Syndrome After Massive Bee Attack: A Case Report and Literature Review. *Am J Forensic Med Pathol* 2019;40:52-7.
62. Yuan H, Lu L, Gao Z, Hu F. Risk factors of acute kidney injury induced by

multiple wasp stings. *Toxicon* 2020;182:1-6.

63. Cross B, Choudhury TR, Hindle M, Galasko G. Wasp sting induced STEMI with complete coronary artery occlusion: a case of Kounis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2017 Sep 7;2017:bcr2017221256.

64. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2017;232:1-4.

65. Vega F, Ramos T, Las Heras P, Blanco C. Kounis syndrome associated with brain injury after Hymenoptera sting: new presentation of an established entity. *Int J Cardiol* 2014;176:e29-31.

66. Mishra S, Mishra A, Mishra JP. Bee sting: A rare cause of Takotsubo Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2016;223:787-9.

67. Scheiba N, Viedt-Suelmann C, Schäkel K. Tako-tsubo cardiomyopathy after a hymenoptera sting and treatment with catecholamines. *Acta Derm Venereol* 2011;91:593-4.

68. Ghanim D, Adler Z, Qarawani D, Kusniec F, Amir O, Carasso S. Takotsubo cardiomyopathy caused by epinephrine-treated bee sting anaphylaxis: a case report. *J Med Case Rep* 2015;31:247.

69. Winogradow J, Geppert G, Reinhard W, Resch M, Radke PW, Hengstenberg C. Tako-tsubo cardiomyopathy after administration of intravenous epinephrine during an anaphylactic reaction. *Int J Cardiol* 2011;147:309-11.

67. Anfosso-Capra F, Philip-Joet F, Reynaud-Gaubert M, Arnaud A. Occurrence of cold urticaria during venom desensitization. *Dermatologica* 1990;180:276.

68. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:93-5.

69. Hogendijk S, Hauser C. Wasp sting-associated cold urticaria. *Allergy* 1997;52:1145-6.

70. Nittner-Marszalska M, Małolepszy J, Młynarczewski A, Niedziółka A. [Toxic reaction induced by Hymenoptera stings]. *Pol Arch Med Wewn* 1998;100:252-6.

71. Lankisch PG, Vogt W. Direct haemolytic activity of phospholipase A. *Biochim Biophys Acta* 1972;270:241-7.

72. Monzon C, Miles J. Hemolytic anemia following a wasp sting. *J Pediatr* 1980;96:1039-40.

73. Abdulsalam MA, Ebrahim BE, Abdulsalam AJ. Immune thrombocytopenia after bee venom therapy: a case report. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:107.

**Tableau 1.** Classification de l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères d'après Mueller [20].

Grade I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
Grade II	au moins 1 symptôme du stade précédent et au moins 2 symptômes parmi : angioedème (stade II même si isolé), oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements
Grade III	au moins 1 symptôme des stades précédents et au moins 2 symptômes parmi : dyspnée, bronchospasme, stridor, dysphagie, dysphonie, enrouement, asthénie; confusion, angoisse de mort ( pour les signes respiratoires, stade III, même si isolés)
Grade IV	au moins 1 symptôme des stades précédents et au moins 2 symptômes parmi : hypotension, collapsus, perte de conscience, incontinence urinaire ou fécale, cyanose

**Tableau 2.** Classification de l'anaphylaxie d'après Ring et Messmer [21]

Grade I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire avec ou sans angioedème
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle (peut être masquée si bêta-bloquant), hyperréactivité bronchique (toux, difficulté respiratoire)
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme (les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle)
Grade IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès

**Tableau 3.** Les 3 phases hémodynamiques du choc anaphylactique [15].

Phase	Vasodilatation artérielle	Vasodilatation veineuse	Volémie	Retour veineux	Fréquence cardiaque	FEVG*	Débit cardiaque
1	-	-	→	→	↑	→	↑
2	+	+	→	↓	↑	↑	↓
3	+	+	↓	↓	↑	→	↓↓

\*FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.