

Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, techniques et arrêt

J. BIRNBAUM, D. VERVLOET

RÉSUMÉ

En Europe, l'allergie aux venins d'hyménoptères est essentiellement représentée par les piqûres d'abeille (*Apis mellifera*), de guêpe (*Vespula* ou *poliste*), occasionnellement par celles de frelon (*Vespa crabro*) et de bourdon (*Bombus*). Les réactions les plus fréquemment observées sont les réactions locales étendues qui concernent jusqu'à 20 p. cent des adultes piqués. Les réactions allergiques immédiates généralisées touchent 1 p. cent des patients. Elles peuvent être fatales ou entraîner des séquelles définitives notamment neurologiques. Il est actuellement clairement établi que la désensibilisation doit être réalisée avec des préparations de venin et non plus avec des extraits de corps totaux. A une dose d'entretien de 100 µg, plus de 90 p. cent des patients allergiques à la guêpe sont parfaitement protégés, alors que seulement 75 à 80 p. cent des patients allergiques à l'abeille le sont. Un nombre important de travaux apparus depuis 1987, concernant la désensibilisation aux venins d'hyménoptères a justifié la publication de recommandations européennes en 1993. Si les indications générales de la désensibilisation sont bien établies, la durée de celle-ci est toujours l'objet de discussion. Certains facteurs sont reconnus comme préjudiciables à son arrêt : la gravité de la réaction initiale avec un bilan biologique toujours positif, la mauvaise tolérance de la désensibilisation, l'apparition d'une réaction générale après piqûre par l'hyménoptère en cause au décours de la désensibilisation. A ce jour, des études sont toujours nécessaires pour essayer de mieux préciser la conduite à tenir concernant l'arrêt de ces désensibilisations et en particulier les désensibilisations au venin d'abeille.

MOTS-CLÉS : Hyménoptères – Désensibilisation.

SUMMARY

Desensitization to Hymenoptera venoms. Implementation, techniques and suspension. – In Europe, allergy to Hymenoptera venoms essentially concerns the stings of bees (*Apis mellifera*), wasps (*Vespula* or *Poliste*), and occasionally hornets (*Vespa crabro*) and bumble bees (*Bombus*). The reactions most frequently observed are extensive local reactions which affect as many as 20% of stung adults. Generalized immediate allergic reactions are observed in 1% of patients. They can be fatal or induce permanent sequelae, especially neurological. It is now clearly established that desensitization must be performed with venom preparations and not with total body extracts. At a maintenance dose of 100 µg, more than 90% of patients allergic to wasps are perfectly protected, versus only 75% to 80% of patients allergic to bees. A large number of studies concerning desensitization to Hymenoptera venoms, published since 1987, justified the publication of European recommendations in 1993. Although the general indications for desensitization are well established, the duration of this modality is still controversial. Some factors are recognized as being prejudicial to suspension of this treatment: the severity of the initial reaction with a persistent positive laboratory assessment, poor tolerance of desensitization, appearance of a general reaction after a sting by the Hymenoptera responsible following desensitization. Studies are still needed to define management concerning the suspension of desensitization, particularly desensitization to bee venom.

KEY-WORDS : Hymenoptera – Specific desensitization.

Département des Maladies Respiratoires, Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital Sainte-Marguerite, 270, bd de Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 MARSEILLE Cedex 09.

Tirés à part : Dr J. Birnbaum

BIRNBAUM J., VERVLOET D. – Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, techniques et arrêt. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, **37** (8), 1063-1069.

En Europe, l'allergie au venin d'hyménoptère est causée le plus souvent par des piqûres d'abeille (*Apis mellifera*) et de guêpe (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*), dans les régions méditerranéennes par les guêpes du genre *Poliste* (*Poliste gallicus*, *Poliste dominulus*) et occasionnellement par d'autres vespides (*Vespa crabro*) et bourdons (*Bombus*). Les réactions cliniques les plus fréquentes sont les réactions locales étendues de plus de 10 cm de diamètre, de durée supérieure à 24 heures et les réactions générales comme l'urticaire, l'oedème de Quincke, l'asthme, le choc anaphylactique [26].

Entre 2 et 19 p. cent de la population générale a présenté une histoire clinique de réaction locale étendue et 0,8 p. cent à 3,9 p. cent une réaction généralisée allergique après piqûre d'hyménoptère (tableau I) [5]. Le pourcentage de réactions générales est nettement plus élevé, 15 à 43 p. cent, dans une population très exposée comme celle des apiculteurs [26]. Les réactions peuvent être fatales. La mortalité serait évaluée entre 0,09 et 0,45 par millions d'habitants par an [20], mais dans la réalité, ce chiffre serait sans doute supérieur, du fait de la méconnaissance du diagnostic.

Les premiers essais de désensibilisation remontent à 1930 [1]. Pendant 50 ans environ, jusqu'en 1978, les extraits de corps totaux furent utilisés. A la fin de cette période, deux études contrôlées ont montré clairement l'efficacité des extraits de venin comparés aux corps totaux ; ces derniers ayant une efficacité comparable à celle d'un placebo [14, 21]. Depuis ces travaux, de nombreuses publications ont prouvé l'efficacité de la désensibilisation aux venins laissant apparaître clairement qu'avec une dose d'entretien de 100 µg, plus de 90 p. cent des patients allergiques à la guêpe sont protégés [6]. L'efficacité des désensibilisations avec le venin d'abeille est moins satisfaisante, de l'ordre de 75 p. cent à 80 p. cent [22]. Cependant, certaines questions restent encore posées et font l'objet de discussion comme :

- la sélection des patients devant bénéficier d'une désensibilisation afin d'éviter les traitements dont le rapport coût/risque à la repiquère est élevé,
- le protocole de désensibilisation,
- la durée de la désensibilisation.

INDICATION DE LA DÉSENSIBILISATION

Quel est le risque de faire une réaction générale chez un patient lors d'une nouvelle piqûre ?

Quatre facteurs semblent influencer ce risque :

- Le premier est la *sévérité de la réaction initiale*. Les études prospectives montrent que certains patients seulement réagiront lors d'une nouvelle

Tableau I. – Prévalence des réactions systémiques (RS) aux piqûres d'hyménoptère *

Population	% RS sur		
	Questionnaire	Évaluation médecin	Questionnaire + tests cutanés/RAST
3 679 pop, générale	2,7	NF	1,3
4 992 garçons scouts	0,8	0,3	NF
2 101 filles scouts	0,9	0,15	NF
2 964 garçons scouts	3,9	0,8	NF
8 271 pop, générale	1,9	NF	NF
2 067 centre de santé	0,9	NF	0,6
1 415 Minitel	3,3	NF	NF

* Ce tableau est reproduit d'après [5].

Tableau II. – Études prospectives sur l'histoire naturelle de l'allergie aux venins d'hyménoptères *

Auteurs	Réaction initiale	Patients	Repiquère
			% réaction systémique
Graft <i>et al.</i>	locale étendue	64	4
Mauriello <i>et al.</i>	locale étendue	28	4
Schuberth <i>et al.</i>	générale légère enfants	85	16
Blaauw <i>et al.</i>	générale légère adultes	30	20
Van der Zwan	générale légère abeille	17	24
et Van der Linden	générale légère guêpe	120	14
Blaauw <i>et al.</i>	générale sévère	58	34
Van der Zwan	générale sévère abeille	37	51
et Van der Linden	générale sévère guêpe	134	41

* Ce tableau est reproduit d'après [22].

piqûre. Ce risque est en partie lié à la réaction initiale (tableau II). Le risque de voir apparaître une réaction générale après une réaction locale étendue serait de 5 p. cent, après une réaction générale légère (urticaire) de 15 p. cent à 30 p. cent, après une réaction générale sévère (manifestations cardio-respiratoires) de 50 p. cent [17, 27].

- Le deuxième facteur est l'*âge* : la majeure partie des décès survient chez l'adulte et plus particulièrement l'adulte âgé [22]. La présence d'une maladie cardiovasculaire ou respiratoire associée explique souvent cette évolution fatale. Chez l'enfant, les réactions allergiques sévères sont rares. Seulement 16 p. cent des enfants ayant fait une réaction générale feraient une réaction identique lors d'une nouvelle piqûre [30]. Ce résultat est confirmé dans une étude faite chez des enfants de 2 à 16 ans qui ont présenté antérieurement une réaction générale légère. Lorsqu'ils sont repiqués, il survient une réaction générale plus grave uniquement chez de 1,8 p. cent des enfants [34].

• Le troisième facteur est l'hyménoptère responsable. Le risque de voir apparaître une réaction générale à la repiquère serait de 24 p. cent chez les sujets allergiques au venin de *vespula* et de 50 p. cent chez les sujets allergiques au venin d'abeille [4]. On sait que la piqûre d'abeille injecte une dose plus importante et plus constante de venin (59 µg en moyenne), que la piqûre de guêpe (1,7 µg) [12]. Cette différence de quantité de venin injecté n'est certainement pas l'unique explication des différences de réaction observées. La composition du venin intervient probablement.

• Le quatrième facteur est le laps de temps entre deux piqûres. Les patients repiqués dans les 2 semaines ou au-delà des 5 ans qui suivent la réaction allergique, auraient de fortes chances de ne pas réagir avec respectivement 0 p. cent et 5,3 p. cent de réactions générales [31]. La non-réaction dans un intervalle de 2 semaines pourrait s'expliquer par l'existence d'une période réfractaire. Au-delà des 5 ans, l'explication pourrait être une désensibilisation naturelle. Cependant cette observation au-delà de 5 ans est controversée par une étude qui trouve 81 p. cent de réactions générales après un intervalle de 10 ans et plus [35].

Sélection des patients devant bénéficier d'une désensibilisation (tableau III)

Le diagnostic d'allergie au venin d'hyménoptère est basé sur l'histoire clinique confirmée par les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques sériques.

Sur la base des données précédentes, concernant le risque à la repiquère, des recommandations sur les indications de la désensibilisation ont été faites [22]. Elle ne doit pas être effectuée en cas de réaction locale ou loco-régionale, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, de même devant une réaction inhabituelle : atteinte rénale, musculaire, articulaire... ou chez l'enfant présentant une réaction générale légère (à l'exception des enfants exposés à des piqûres répétées). Elle n'est pas indiquée quand la preuve de l'allergie n'a pas été faite par des tests cutanés positifs et/ou la présence d'IgE spécifiques sériques. Elle est indiquée chez l'enfant et l'adulte ayant présenté une réaction sévère cardio-vasculaire et/ou respiratoire. Les réactions générales légères chez l'adulte font encore l'objet de discussion.

Bien sûr, d'autres facteurs peuvent influencer la discussion : l'exposition, la fréquence des repiquères, l'aspect psychologique de cette pathologie (stress, anxiété, angoisse). Il faut discuter certaines situations particulières. La grossesse n'est pas une contre-indication, mais la désensibilisation ne doit pas être débutée pendant celle-ci. L'utilisation de bêta-bloquants est contre indiquée comme pour toutes les désensibilisations.

Tableau III. – Indication de la désensibilisation *

Type de réaction	Tests diagnostiques TC/IgE	Désensibilisation
Réaction loco-régionale	positif(s) négatif(s)	non non
Réaction générale légère (urticaire, angioœdème)	positif(s)	enfant : non adulte : à discuter
sévère (respiratoire, cardiovasculaire)	positif(s) négatif(s)	oui non
Réaction inhabituelle	positif(s) négatif(s)	non non

* Ce tableau est reproduit d'après [22].

Le choix du venin pour la désensibilisation

Il fait intervenir plusieurs points :

– l'identification de l'hyménoptère par le patient qui est souvent peu fiable (insecte non vu, non reconnu) à l'exception d'une certaine population : apiculteurs, agriculteurs.

– la notion de réaction croisée entre les venins : il existe une importante réaction croisée entre *Vespula*, *Dolichovespula* et *Vespa*, plus faible entre *Vespula* et *Poliste*. Elle est également très importante entre l'abeille et le bourdon [13].

Le choix est simple si l'histoire clinique avec la description de l'hyménoptère et les tests cutanés et/ou biologiques sont concordants. Dans le cas contraire plusieurs cas de figure peuvent se présenter. L'histoire clinique est non concluante, les tests sont positifs à l'abeille et à la guêpe *Vespula* : c'est l'indication d'une double désensibilisation. L'histoire clinique est formelle, les tests sont positifs à l'abeille et à la guêpe *Vespula*, la désensibilisation ne se fera que pour l'insecte identifié par le patient. Le patient a reconnu la guêpe mais ignore s'il s'agit d'une *Vespula* ou d'une *Poliste*, les tests cutanés et les RAST sont positifs aux deux : si le patient vit dans une zone géographique où la *Poliste* est peu représentée, une désensibilisation uniquement à la *Vespula* est conseillée ; si les *Polistes* sont nombreuses, comme dans la région méditerranéenne par exemple, il est recommandé de pratiquer une double désensibilisation *Vespula* et *Poliste*.

Dans le cas particulier d'une réaction allergique aux piqûres de bourdon ou de frelon, l'absence de venin spécifique implique soit l'absence de désensibilisation spécifique, soit une désensibilisation respectivement à l'abeille et à la guêpe *Vespula*. La deuxième attitude semble la plus raisonnable d'une part du fait de l'existence d'importantes réactions croisées et d'autre part à cause de la forte probabilité d'une sensibilisation induite le plus

souvent par une piqûre d'abeille ou de guêpe *Vespula*. Rares sont les patients allergiques au bourdon qui ne présentent pas de test cutané positif au venin d'abeille. En ce qui concerne le frelon, *Vespa crabro*, il appartient au genre *vespa*, et ne doit pas être assimilé au frelon américain *Dolichovespula*.

DÉSENSIBILISATION SPÉCIFIQUE

Depuis la première désensibilisation en 1974 [19] avec du venin pur, plusieurs protocoles ont été proposés pour assurer une protection maximale avec un minimum d'effets secondaires. La durée du protocole pour atteindre la dose de rappel fixée à 100 µg varie de quelques heures à plusieurs semaines. Les protocoles accélérés entraînent une protection plus rapide que les protocoles lents où l'augmentation des doses se fait à intervalles de une à deux semaines avec une dose de rappel atteinte après plusieurs mois.

Actuellement, la tendance est d'utiliser des protocoles rapides allant de quelques heures à quelques jours (tableau IV) [2, 3, 18, 32]. Une étude comprenant trois protocoles, 3 h 30 (dose cumulée de venin 101,1 µg), 6 h (dose cumulée de venin : 226,6 µg) et 4 jours (dose cumulée de venin : 527,6 µg) avait montré une meilleure tolérance pour le protocole en 3 h 30 où la dose cumulée au jour 1 était beaucoup plus faible [3] (tableau V). Récemment nous avons réévalué sur une période de 2 ans (de 1994 à 1996), le pourcentage des incidents lors du protocole en 3 h 30 et leur nature en fonction de la réaction initiale. Cinquante-six patients allergiques à l'abeille et 118 patients allergiques à la guêpe *Vespula* ont été évalués.

L'ensemble des réactions secondaires observées aux jours 1, 15 et 45 est de 14,9 p. cent et se répartit entre 41 p. cent pour l'abeille et 2,5 p. cent pour la guêpe *vespula*. Ces réactions surviennent pour 92,3 p. cent au jour 1 (24/26) (tableau V). Ces incidents sont de faible gravité mais le risque est plus important avec le venin d'abeille de faire un choc en cas de réaction initiale stade IV (tableau VI). Les résultats confirment le faible pourcentage de réactions sévères lors de ce protocole en 3 h 30, mais une attention particulière est demandée pour les patients ayant présenté une réaction initiale cardio-respiratoire chez lesquels le risque est plus important de faire une réaction du même type lors des désensibilisations.

La dose de rappel préconisée est de 100 µg, ce qui correspond à environ 2 piqûres d'abeille et beaucoup plus de guêpe. Une dose de rappel de 100 µg induit une meilleure protection qu'une

Tableau IV. – Protocoles de désensibilisation accélérée [2, 3, 18, 32]

Jour	Heures	Dose de venin (µg)	Heures	Dose de venin (µg)	Heures	Dose de venin (µg)	Heures	Dose de venin (µg)
1	0	0,1	0	0,1	0	0,05	0	0,001
	0,5	1	0,5	1	10	0,10	0,5	0,002
	1	10	1	5	20	0,20	1	0,004
	1,5	20	1,5	10	30	0,40	1,5	0,008
	2,5	30	2	20	40	0,80	2	1,01
	3,5	40		50	50	2,0	2,5	0,02
					60	5,0	3	0,04
					70	10,0	3,5	0,08
					80	20,0	4	0,10
					90	20,0	4,5	0,20
2	0						5	0,40
	1,5						5,5	0,80
	3						6	1
	4,5						6,5	2
	6							
	7							
3	0					70		20
	3							40
	7							50
4	0							100
	7		0	30				
			0,5	30		80		
			1	30				
15	0	50		100		90		
	0,5	50						
21	0					100		
45	0	100						

dose de 50 µg [6]. Dans certains cas, une dose de rappel de 200 µg est conseillée, comme chez les apiculteurs souvent piqués par plusieurs abeilles ou chez les patients ayant présenté une réaction systémique lors de la désensibilisation ou à la suite d'une piqûre dans la nature, mal tolérée.

La dose de rappel atteinte, il est conseillé de la renouveler mensuellement. Certains proposent d'allonger cet intervalle à 6 semaines à partir de la 2^e année [10]. Un essai de rappels toutes les 12 semaines a été bien toléré chez 91 p. cent des patients allergiques au venin de guêpe et 70 p. cent de patients allergiques au venin d'abeille [16]. Cette étude reste unique mais l'importance des réactions observées, alors que celles-ci sont quasi inexistantes avec des intervalles de 4 à 6 semaines, incite à la prudence quant à l'augmentation de l'intervalle, surtout pour le venin d'abeille.

Tableau V. – Nombre de patients ayant présenté une réaction secondaire lors des désensibilisations : abeille (n = 56), guêpe *vespula* (n = 118)

	J1					J15		J45
Dose de venin (µg)	0,1	1	10	20	30	40	50	100
Stade 1*		1	3	4	7	2/2		
Stade 2*			1	1	1			1
Stade 3*								
Stade 4*		1	1				1	

* Type de gravité de la réaction clinique d'après la classification de Müller.

Tableau VI. – Intensité de la réaction secondaire lors de la désensibilisation par rapport à la réaction initiale : abeille (n = 23), *vespula* (n = 3)

	Réaction secondaire			
	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Réaction initiale				
Stade 1	1	3		
Stade 2	3			
Stade 3	2			
Stade 4	3 10	1		3

Gravité de la réaction clinique d'après la classification de Müller.

Tableau VII. – Études prospectives sur l'arrêt de la désensibilisation (DES) aux venins d'hyménoptères

	Provocation après arrêt de la DES		
Auteur	Nombre de patients	Insecte	Nombre de réactions généralisées (%)
Urbanek [33]	29*	abeille	1 (3)
Golden [8]	29	pp guêpe	0
Müller [23]	86	abeille	15 (17)
Haugaard [11]	25	pp guêpe	0
Keating [15]	51	pp guêpe	2 (4)

* Enfants ; pp : pour la plupart.

DURÉE DE LA DÉSENSIBILISATION

Après l'introduction de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, ce traitement fut d'abord recommandé « à vie ». Dans les années 1980, la supériorité de la désensibilisation d'une durée de 3 à 5 ans par rapport à celle d'une durée de deux ans au moins a été démontrée [7]. Dans une série d'études prospectives (tableau VII), les patients désensibilisés pendant au moins 3 ans furent réexposés par un test de provocation avec une piqûre

d'hyménoptère un an ou parfois deux ans après l'arrêt du traitement. Ces travaux ont montré que :

- la majorité des patients étaient toujours protégés à ce moment là [8, 11],

- les quelques réactions généralisées étaient toujours légères [8],

- les résultats étaient plus favorables chez les enfants que chez les adultes [33] et chez les allergiques à la guêpe qu'à l'abeille [25],

- les réactions allergiques lors des injections de désensibilisation étaient associées avec un risque élevé de rechute de l'allergie clinique [15, 27],

- les tests diagnostiques (tests cutanés, IgE et IgG spécifiques) effectués au moment de l'arrêt du traitement n'avaient qu'une valeur prédictive très limitée. Seul un test cutané négatif en combinaison avec l'absence d'IgE spécifiques pouvait prédire une protection permanente [24].

Plus récemment, Golden *et al* [9] ont rapporté le devenir de 74 patients repiqués intentionnellement une à plusieurs fois pendant 5 ans après l'arrêt d'une désensibilisation conduite pendant au moins 5 ans. Une réaction générale est apparue après piqûre d'hyménoptère chez 7 patients (10 %), soit 8 réactions générales pour 270 piqûres d'insecte (3 %). Deux des sept patients avaient eu initialement une réaction cutanéomuqueuse, les cinq autres, des manifestations cardio-respiratoires. Ces réactions ont toutes été légères. A l'arrêt de la désensibilisation, les tests cutanés étaient négatifs chez 28 p. cent des patients. Ces auteurs concluent que la désensibilisation peut être arrêtée après 5 ans mais quelques commentaires paraissent nécessaires. Ces résultats sont obtenus en effet, chez une majorité de patients désensibilisés à la guêpe (68 guêpes pour 8 abeilles) pour lesquels la dose mensuelle de venin allait de 300 à 400 µg (association de plusieurs venins de guêpes) alors que dans la plupart des autres pays la dose de rappel n'est que de 100 µg. Cette dose de rappel beaucoup plus élevée que celle régulièrement admise peut expliquer ces résultats favorables. Il est donc indispensable de faire des études avec des rappels mensuels de 100 µg pour les guêpes, mais également d'augmenter le nombre de patients désensibilisés aux abeilles pour conclure.

Dans l'étude de Muller *et al* [24], parmi 322 patients désensibilisés pendant au moins 3 ans, 200 furent repiqués 1 à 7 ans après l'arrêt de la désensibilisation : 25 patients (12,5 %) développèrent une réaction généralisée. Les rechutes étaient plus fréquentes :

- chez les allergiques à l'abeille (16 %) qu'à la guêpe (7,5 %),

- chez l'adulte (13 %) que chez l'enfant (8 %),

– en présence d'une histoire clinique initiale de réaction sévère cardio-respiratoire (13 %) que cutanéomuqueuse (6 %),

– après une désensibilisation de moins de 4 ans (18 %) qu'après un traitement de plus de 4 ans (5 %). La moitié des rechutes furent observées dès la première piqûre après l'arrêt de la désensibilisation.

Actuellement on pourrait proposer un arrêt de la désensibilisation après 3 ans quand les tests cutanés et les RAST aux venins sont négatifs. Si les bilans cutané et sanguin restent positifs, un traitement de 5 ans plutôt que de 3 ans doit être recommandé. Après 5 ans, quand les résultats de ces tests montrent une nette diminution par rapport au bilan initial, la désensibilisation dans la majorité des cas peut être arrêtée, principalement quand il s'agit d'une désensibilisation aux venins de guêpe. Lorsque le bilan biologique demeure fortement positif certains éléments sont à discuter. En effet, on connaît maintenant mieux certains facteurs de risque à l'arrêt de la désensibilisation :

– les patients qui ont présenté une réaction initiale sévère (grades III et IV) sont plus à risque de refaire une réaction générale à l'arrêt de la désensibilisation si leur bilan biologique est toujours

positif. Pour eux, il est important que les tests cutanés et le RAST aient diminué par rapport au bilan initial, voire soient devenus négatifs [15, 29].

– Le risque est également plus élevé chez les patients qui ont présenté une réaction générale pendant la désensibilisation ou qui ont été piqués par l'hyménoptère responsable avec apparition d'une réaction générale. Il est recommandé alors d'arrêter la désensibilisation lorsque les tests cutanés et le RAST sont devenus négatifs [23, 29].

– Le risque de nouvelle réaction est plus important à l'arrêt chez les allergiques à l'abeille, qu'à la guêpe. Il est recommandé que avant l'arrêt les patients allergiques à l'abeille aient été, soit piqués par une abeille durant leur désensibilisation avec absence de réaction, soit aient subi un test de provocation négatif [24].

– Dans tous les cas, un certain nombre d'autres facteurs doivent être pris en considération pour décider de l'arrêt de la désensibilisation, comme la qualité de vie, le travail, l'exposition professionnelle ou autre, le profil psychologique du patient.

Dans tous les cas, il est recommandé de prescrire au patient une trousse d'urgence à l'arrêt de la désensibilisation.

RÉFÉRENCES

1. Benson R.L., Semenov H. – Allergy in its relation to bee stings. *J. Allergy*, 1930, 1, 105-116.
2. Bernstein A.J., Kagen S.L., Bernstein D.I., Bernstein I.L. – Rapid venom immunotherapy is safe for routine in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann. Allergy*, 1994, 73, 423-442.
3. Birnbaum J., Charpin D., Vervloet D. – Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 226-230.
4. Blaaw P.J., Smithuis L.O.M.J. – The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 556-562.
5. Charpin D., Vervloet D., Haddi E. – Prevalence of allergy to hymenoptera stings. *Allergy Proc.*, 1990, 11, 29-32.
6. Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 67, 370-374.
7. Golden D.B.K., Johnson K., Addison B.I., Valentine M.D., Kagey Sobotka A., Lichtenstein L. – Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 435-442.
8. Golden D.B.K., Kwiterovich K.A., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein M.D. – Risk and benefit of discontinuing venom immunotherapy (VIT) after 5 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 237-243.
9. Golden D.B.K., Kwiterovich K.A., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 579-587.
10. Graft D.F. – Venom immunotherapy: indications, selection of venoms, techniques and efficacy. In: *Monograph on insect allergy*, AAAI. M. Levine, R. Lockey Ed., Lambert D. associates, Pittsburg, 1995, 73-80.
11. Haugaard L., Norregaard O.F.H., Dahl R. – In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 699-702.
12. Hoffman D.R., Jacobson R.S. – Allergens in Hymenoptera venom XII: how much protein is in a stings? *Ann. Allergy*, 1984, 52, 276-278.
13. Hoffman D.R. – Hymenoptera venoms : composition standardization. Stability. In: *Monograph on insect allergy*, AAAI. M. Levine, R. Lockey Ed., DU. Lambert associates. Pittsburg, 1995, 27, 388.
14. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K., Benton A.W., Amodio F.J., Lichtenstein L.M. – A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *New. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157-161.
15. Keating M.U., Kagey-Sobotka A., Hamilton R.G., Yunginger J.W. – Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 339-348.
16. Kochuyt A.M., Stevens E.A.M. – Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 35-41.
17. Lantner R., Reisman R.E. – Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect sting anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 900-906.
18. Laurent J., Smiejan J.M., Bloch-Morot E., Herman D. – Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy*, 1997, 52, 94-96.
19. Lichtenstein L.M., Valentine M.D., Sobotka A.K. – A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1223-1227.
20. Mosbech H. – Death caused by wasp and bee stings. *Allergy*, 1983, 38, 195-200.
21. Müller U., Thurner U., Patrizzi R., Spiess J., Hoigné R. – Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy*, 1979, 34, 369-378.
22. Müller U., Mosbech H. – Position Paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*, 1993 (suppl.), 48, 37-46.

23. Müller U., Berchtold E., Helbling A. – Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 702-709.
24. Müller U., Lerch E. – Duration of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 271-272.
25. Müller U., Helbling A., Berchtold E. – Immunotherapy with honey bee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 529-535.
26. Müller U. – Insect Sting Allergy: clinical picture, diagnosis and treatment, Gustav Fischer Ed. Stuttgart, New York, 1990.
27. Reisman R.E. – Natural history of insect sting allergy: Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 335-339.
28. Reisman R.E., Dvorin D.J., Randolph C.C., Georgitis J.W. – Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 735-740.
29. Reisman R.E. – Venom hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 651-658.
30. Schuberth K.C., Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A., Szklo M., Kwitrovich K. – Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J. Pediatr.*, 1983, 102, 361-365.
31. Settiple G.A., Chafee F.H. – Natural history of allergy to Hymenoptera. *Clin. Allergy*, 1979, 9, 385-390.
32. Tarhini H., Knani J., Michel F.B., Bousquet J. – Safety of venom immunotherapy administered by cluster schedule. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 1198-1199.
33. Urbanek R., Forster J., Kuhn W., Ziupa J. – Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J. Pediatr.*, 1985, 107, 367-371.
34. Valentine M.D., Schuberth K.C., Kagey-Sobotka A. – The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 23, 1601-1603.
35. Woermann U. – Untersuchungen zur Naturgeschichte der insektenstichallergie. Diss Bern 1985.

