

Les doubles désensibilisations aux venins d'hyménoptères

Indications, déroulement et résultats

R. SANCHEZ, B. GIRODET, L. VAN STRAATEN *

RÉSUMÉ

A propos de 30 patients dont les bilans cliniques et biologiques avaient montré une allergie certaine à deux venins d'hyménoptères, nous avons cherché à savoir si la désensibilisation simultanée aux deux venins mis en cause était possible, et efficace, de la même manière que pour un seul venin. Confrontés à ceux d'un groupe témoin de 30 patients désensibilisés à un seul venin, les résultats obtenus dans notre série montrent que les patients supportent aussi bien l'injection de deux venins (un dans chaque bras), que d'un seul ; la proportion de malade supportant la dose théorique d'entretien est la même dans les deux groupes. L'injection séparée des deux venins permet de moduler le traitement en cas d'intolérance plus marquée pour l'un d'entre eux. L'évolution des anticorps protecteurs ainsi que le comportement des patients repiqués a permis de confirmer l'efficacité du traitement.

SUMMARY

Double desensitization to hymenopterous poisons. Indications, progress and results.—In 30 patients with clinical and biological examinations indicating unquestionable allergy to hymenopterous poisons, we tried to determine whether simultaneous desensitization for the two poisons implicated was possible and as effective as only one poison. As compared with a control group of 30 patients desensitized for only one poison, the experimental results obtained show that patients tolerate injection of the two poisons (one injection in each arm) as well as they tolerate only one. The number of patients tolerating the theoretical maintenance dose is the same in both groups. Separate injection of the two poisons enables modification of the treatment in the case of intolerance to one of them. The evolution of protective antibodies as well as the behaviour of patients inoculated again confirm the effectiveness of the treatment.

BUTS DE L'ETUDE

Au premier juillet 1984, sur l'ensemble des patients de l'hôpital Saint-Joseph de Lyon ayant été désensibilisés aux venins d'hyménoptères, 30 ont subi une double désensibilisation aux venins, soit :

- guêpe et abeille ;
- guêpe et faux frelon (*dolichovespula maculata* ;
- guêpe *vespula* et guêpe poliste.

Cette étude a pour but de montrer les indications, le déroulement et les résultats des doubles désensibilisations aux venins d'hyménoptères.

MATERIEL, METHODES ET TECHNIQUES

Malades

Le protocole de double désensibilisation aux venins d'hyménoptères est appliqué à 30 patients se répartissant comme indiqué dans le tableau I. Il faut noter une prédominance masculine (22/30) et un âge moyen de 35 ans.

Gravité de l'allergie

Le score clinique se répartit ainsi selon la classification de Mollehou et Pinon :

- score 1, discrète réaction locale, 0 patient ;

* Service de Pneumologie-Allergologie respiratoire, Hôpital Saint-Joseph, Lyon.

Tirés à part : Dr L. Van Straaten, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Joseph, 9, rue du Professeur-Grignard, 69365 LYON CEDEX 02.

Reçu le 8 octobre 1984. Accepté le 10 mars 1985.

SANCHEZ R., GIRODET B., VAN STRAATEN L. — Les doubles désensibilisations aux venins d'hyménoptères. Indications, déroulement et résultats *Rev. fr. Allergol.*, 1985, 25 (n° 2), 87-92.

TABLEAU I

Patient N°	Age	Sexe	Score clinique	Technique	Dernières doses injectées en fin de RUSH ou semi-rapide en µg de venins		Patients repiqués
1 A.J.	58	M	3	RUSH G + A	90	90	—
2 B.C.	36	M	3	RUSH G + A	100	100	—
3 B.J.	22	M	6	RUSH Gv + Gp	20	20	guêpe
4 B.B.	35	M	5	RUSH G + A	90	90	abeille
5 B.J.	35	M	5	RUSH G + F	100	100	—
6 B.G.	34	F	4	RUSH G + A	70	70	—
7 B.L.	58	M	3	RUSH G + A	90	99	guêpe + abeille
8 C.F.	30	M	6	RUSH G + A	100	100	—
9 D.P.	16	M	3	RUSH G + A	100	100	—
10 D.M.	62	M	6	RUSH G + F	90	90	guêpe
11 F.R.	45	M	4	RUSH G + A	90	90	—
12 F.C.	14	F	4	RUSH G + A	90	90	—
13 F.E.	11	M	3	1/2 rapide G + A	90	90	—
14 G.A.	59	F	6	RUSH G + F	35	70	—
15 G.J.	38	F	3	1/2 rapide G + A	70	70	—
16 G.S.	28	F	5	RUSH G + F	20	20	—
17 G.C.	34	F	6	RUSH G + F	60	70	—
18 H.A.	35	M	6	RUSH G + F	50	50	—
19 M.F.	17	M	3	RUSH G + F	70	70	—
20 M.M.	26	M	6	RUSH G + A	90	90	—
21 M.G.	19	M	5	RUSH G + A	100	100	—
22 P.C.	31	M	3	RUSH G + A	100	100	—
23 P.S.	39	M	4	RUSH G + F	100	100	—
24 R.A.	63	M	5	RUSH G + A	80	80	—
25 R.P.	32	M	3	RUSH G + F	100	100	—
26 S.MO.	31	F	3	1/2 rapide Gv + Gp	70	70	—
27 T.Y.	33	M	3	1/2 rapide G + A	70	70	—
28 V.S.	27	M	3	1/2 rapide G + A	90	90	guêpe
29 V.C.	14	F	3	1/2 rapide G + A	50	50	—
30 V.D.	26	M	5	RUSH G + F	100	100	—

— score 2, réaction régionale, 0 patient ;

— score 3, urticaire diffuse, 13 patients dont 10 de sexe masculin et 3 de sexe féminin ;

— score 4, dyspnée et troubles digestifs, 4 patients dont 2 de sexe masculin et 2 de sexe féminin ;

— score 5, troubles de conscience, 6 patients dont 5 de sexe masculin et 1 de sexe féminin ;

— score 6, état de choc 7 patients dont 5 de sexe masculin et 2 de sexe féminin.

Diagnostic et indications des doubles désensibilisations

Il a reposé sur les tests cutanés effectués à partir de venins.

VENINS UTILISES

Les extraits utilisés sont fournis par les Laboratoires Hollister Stier (USA). Ils sont présentés sous forme lyophilisée en flacon de 550 µg que l'on reconstitue par 5,5 ml de sérum-albumine (0,9 % de NaCl + 0,4 % de phénol + 0,03 % de

sérum albumine humaine). La solution mère contenant 100 µg/ml de venin. Cette solution est dénommée flacon A, la solution à un dixième, flacon B, la solution à un centième flacon C, etc.

Le venin de guêpe vespula est étiqueté « Yellow jacket venom », le venin de guêpe poliste « Wasp venom », le venin d'abeille « Honey bee venom » et le venin de frelon « White faced hornet venom ».

REALISATION DES TESTS CUTANES

Pratiqués en IDR de 0,05 ml avec les venins de guêpe vespula, d'abeille, et de frelon (parfois de poliste en cas de suspicion à l'interrogatoire), ils sont considérés comme positifs lorsqu'ils entraînent dans la demi-heure suivante une papule de plus de 5 mm et un érythème de plus de 15 mm.

Le premier test a toujours été réalisé avec le flacon G (0,0001 µg/ml), puis en cas de négativité, avec le flacon F, puis E, etc. en respectant un intervalle d'une demi-heure entre chaque injection.

Il n'a pas été pratiqué de tests avec les flacons

A et B. Les tests cutanés sont tous positifs à deux venins pour une concentration inférieure à 1 µg/ml.

Dosages biologiques (Institut Pasteur de Lyon)

Les taux d'IgE spécifiques (Dr Ville Mme Guilloux) par la technique du RAST (Radio-Allergo Sorbent Test Pharmacia) sont exprimés en unités PRU/ml, pour les venins d'abeille, de guêpe vespula, de guêpe poliste.

Le tests de libération d'histamine (TLH), (Dr Ville, Mme Guilloux) est également nécessaire pour le diagnostic de l'allergie au frelon.

Les RAST IgE pratiqués ont toujours confirmé la clinique. Pour aucun des patients allergiques aux venins de guêpe ou d'abeille, cet examen ne s'est révélé négatif.

Antigénicité croisée [5,6,8].

Les IgE spécifiques d'un même sujet peuvent réagir avec des venins d'origine différente au sein d'une même famille. Ces réactions sont d'intensité variable : un sujet sensibilisé à la guêpe vespula réagira probablement de façon identique après piqure des différentes espèces de ce genre, mais pourra réagir différemment après piqure des espèces du genre poliste car il n'y a pas ou très peu de réactivité croisée entre venin de poliste et venin de vespula.

D'une façon pratique, les patients allergiques au venin de poliste doivent être traités avec du venin de poliste [9].

Les patients à la fois allergiques aux venins de poliste et de vespula peuvent n'être désensibilisés qu'au venin de vespula, mais l'association de ces venins pour une double désensibilisation est indispensable quand le RAST à poliste domine ou si le lieu d'habitation, voire les conditions de voyage, orientent le patient dans une zone géographique à haut risque, comme le Midi de la France.

Admettant l'identité antigénique entre frelon et faux frelon le problème de réactivité croisée se pose entre guêpe et frelon. Il existe des réactivités croisées faibles et moins nettes avec les venins de polistes et de frelons, qu'avec les venins de vespula et de frelons, mais certains patients ont des tests cutanés positifs au frelon et négatifs à la guêpe vespula ; la communauté antigénique n'est donc pas totale.

La double désensibilisation est encore indiquée si un patient connu pour être allergique au venin de guêpe présente une réaction allergique sévère après piqure par un frelon formellement identifié. En revanche, les différences antigéniques entre deux familles comme apidés et vespides sont grandes, et toute constatation de tests cutanés et de tests

biologiques positifs aux venins d'apidés et de vespides sous-entend une double désensibilisation.

Déroulement du traitement

DESENSIBILISATION RAPIDE OU RUSH

Les techniques sont actuellement bien connues [1, 2, 11]. Il s'agit de la technique de désensibilisation rapide ou « RUSH ». Elle nécessite une hospitalisation de quatre jours et demi, au cours desquels les patients subissent plusieurs injections à doses rapidement croissantes afin d'obtenir la dose théorique d'entretien de 100 µg pour chacun des deux venins :

— J1 ; 0,1 ml du flacon F, 0,1 ml du flacon E, 0,1 ml du flacon D, 0,1 ml du flacon C, 0,1 ml du flacon B et 0,5 ml du flacon B ;

— J2 ; 0,5 ml du flacon B, 0,1 ml du flacon A et 0,2 ml du flacon A ;

— J3 ; 0,2 ml du flacon A, 0,3 ml du flacon A et 0,4 ml du flacon A.

— J4 ; 0,4 ml du flacon A et 0,5 ml du flacon A ;

— J5 ; 0,5 ml du flacon A et 0,5 ml du flacon A.

Cette progression n'est pas toujours respectée, comme nous le verrons dans les résultats, car il existe des contraintes du fait des réactions locales ou générales ; ces dernières nous obligent à injecter chaque venin invariablement dans le même bras, ce qui exclut l'injection simultanée des deux venins à l'aide d'une même seringue.

Dans notre série, 24 patients (19 de sexe masculin et 5 de sexe féminin) ont subi cette méthode ; 13 patients pour les venins de guêpe et abeille, 10 patients pour les venins de guêpe et frelon et 1 patient pour les venins de guêpe vespula et guêpe poliste.

DESENSIBILISATION SEMI-RAPIDE OU SEMI-RUSH

Pratiquée en ambulatoire, dans le cadre de la consultation hospitalière, elle comprend des injections hebdomadaires pendant huit semaines jusqu'à l'obtention d'une dose théorique de 100 µg pour chacun des deux venins :

— jour 1 ; 0,1 ml flacon F, 0,1 ml flacon E et 0,1 ml flacon D ;

— jour 8 ; 0,1 ml flacon C, 0,5 ml flacon C et 0,1 ml flacon B ;

— jour 15 ; 0,1 ml flacon B, 0,5 ml flacon B et 0,1 ml flacon A ;

— jour 22 ; 0,1 mg flacon A et 0,2 mg flacon A ;

— jour 29 ; 0,2 ml flacon A et 0,3 ml flacon A ;

— jour 36 ; 0,3 ml flacon A et 0,3 ml flacon A ;

— jour 43 ; 0,4 ml flacon A et 0,4 ml flacon A ;

— jour 50 ; 0,5 ml flacon A et 0,5 ml flacon A.

Il faut remarquer qu'en fin de progression

semi-rapide, la dose cumulée de venin est identique à celle de la semaine de RUSH. Ceci rend les deux groupes comparables.

Cette progression peut être ralentie en fonction de l'importance des réactions locales. Chaque venin est injecté invariablement dans le même bras.

Dans notre série, 6 patients (3 de sexe masculin et 3 de sexe féminin) ont subi cette méthode ; 5 patients pour les venins de guêpe vespula et abeille et 1 patient pour les venins de guêpe vespula et guêpe poliste.

Les venins utilisés pour les deux techniques sont les mêmes que ceux utilisés lors des tests cutanés (Laboratoire Hollister Stier), seuls les mélanges varient en fonction des indications thérapeutiques.

Surveillance biologique

Cette surveillance biologique se fait par le dosage des IgG spécifiques selon une technique par *radio-immuno-précipitation en phase liquide* (RIP IgG) mise au point par le Centre de Radioanalyse de l'Institut Pasteur de Lyon (Dr Ville, Mme Guilloux) [3, 4, 10]. Pour déterminer le taux d'anticorps spécifiques au venin d'hyménoptère, le sérum du malade est incubé dans un premier temps avec le venin d'hyménoptère marqué à l'Iode 125. Le complexe Ag-Ac est ensuite précipité par des anti-IgG humaines en présence de polyéthylène glycol. Les résultats sont alors exprimés en pourcentage de B/B max. B max correspond à la radioactivité liée au sérum de référence (au 1/20), B à la radioactivité liée pour chaque essai (au 1/200) (tableau II).

On utilise aussi une méthode en phase solide : le *Radio-Allergo-Sorbent Test IgG* (RAST IgG Pharmacia).

Le venin d'hyménoptère est fixé de façon covalente sur les disques de papier et réagit avec les IgG spécifiques anti-venin d'hyménoptère contenues dans le sérum du malade. Après élimination des IgG non spécifiques, on révèle le couple Ag-Ac par des anti-IgG 125. Les fractions radioactives libres et liées sont séparées par simple lavage et on mesure la radioactivité des disques. La quantité de radioactivité liée est directement proportionnelle à la concentration en Ac IgG spécifiques. Les résultats sont exprimés en unités arbitraires (U/ml).

En pratique, pour ces deux techniques qui permettent la mise en évidence d'IgG spécifiques anti-venin, on réalise le RIP IgG pour ce qui concerne le venin de guêpe car la sensibilité du RAST pour ce venin doit être améliorée [10], et le RAST ou le RIP IgG pour le venin d'abeille [7].

Pour ce qui concerne le venin de frelon, ces

TABLEAU II. — *Radio-immuno-précipitation en phase liquide (RIP IgG). Résultats exprimés en B/B max.*

< 5 p. cent	Résultat négatif
De 5 à 10 p. cent	Résultat limite
De 10 à 40 p. cent	Résultat positif
De 40 à 70 p. cent	Résultat très positif
> 70 p. cent	Résultat hautement positif

deux techniques ne sont actuellement pas utilisables ; seules l'appréciation de la dose d'entretien et les éventuelles piqûres par un frelon permettent de juger de l'efficacité du traitement.

RESULTATS

Malades

Les résultats figurant dans le tableau I appellent plusieurs remarques

La dose théorique de 100 µg de venin n'est pas toujours atteinte. En effet, si pour 18 patients de notre série, celle-ci est comprise entre 90 et 100 µg, quantité que l'on peut considérer comme suffisante à la protection, 12 patients n'ont pu accéder aussi rapidement que les autres à cette dose, et ce à cause de réactions locales variables allant de l'œdème chaud avec érythème à l'urticaire diffuse. Ces manifestations ont cédé à la prise d'antihistaminiques ou de quelques gouttes de Célestène R per os ; parmi 12 patients, trois (n°3, 14 et 16) n'ont pu atteindre dans les délais prévus la dose de 50 µg de venin. L'augmentation prudente des doses a été ultérieurement poursuivie.

La progression peut également varier d'un venin à l'autre pour une même personne, c'est le cas des patients 14 et 17 qui n'ont pas eu la même tolérance pour les deux venins.

Comparaison avec un groupe témoin

Ce groupe est composé de 30 patients tirés au sort parmi l'ensemble des patients désensibilisés à un seul venin d'hyménoptère (Hollister Stier). Il comprend 16 patients de sexe masculin et 14 patients de sexe féminin.

26 patients ont subi une méthode RUSH (17 pour la guêpe et 9 pour l'abeille) et 4 patients ont subi une méthode semi-rapide (2 pour la guêpe et 2 pour l'abeille).

La dernière dose de venin injectée en fin de RUSH ou de demi-rush montre que 18 patients ont eu une injection comprise entre 90 et 100 µg de venin et 12 patients ont eu une injection inférieure à ces doses, dont 1 patient à une dose inférieure à la dose de 50 µg.

TABLEAU III. — Incidents observés.

	Double désensibilisation	Lot témoin
Réaction locale étendue (> 20 cm de diamètre)	10 Patients n ^{os} 3, 6, 14, 15 19, 20, 24, 26, 27 et 29	9
Urticaire diffuse	2 Patients n ^{os} 16 et 17	2
Troubles respiratoires (gêne laryngée)	0	1

TABLEAU IV. — Evolution du taux d'IgG spécifiques au venin de guêpe pour dix patients subissant une double désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

Patient N ^o	T 1		T 2	
	B/B max 1%)	Classe	B/B max 1%)	Classe
2 B... Ch.	28	Positif	35	Positif
7 B... L.	3	Négatif	15	Positif
10 D... M.	37	Positif	41	Très positif
13 F... E.	63	Très positif	71	Hautement positif
15 G... J.	6	Limite	27	Positif
20 M... M.	4	Négatif	35	
26 S... M.O.	10	Limite	78	Hautement positif
27 T... V.	4	Négatif	49	Très positif
28 V... S.	5	Négatif	17	Positif
29 V... C.	46	Très positif	63	Très positif

T1 : premier dosage effectué avant le début de la désensibilisation.
T2 : deuxième dosage effectué 10 mois après T1.

Le tableau III résume les incidents observés en cours de désensibilisation ayant imposé un ralentissement de progression.

Les deux groupes admettent donc les mêmes proportions, soit 18 protocoles respectés (60 %) et 12 protocoles (40 %) pour lesquels la dose protectrice finale est variable. De plus, la comparaison des PRIST initiaux entre les deux groupes révèle un écart à la moyenne supérieur pour le groupe témoin : la double désensibilisation n'est donc pas corrélée à une élévation plus importante du taux des IgE totales.

Evolution du taux des AC protecteurs

Pour dix malades de notre série suivis régulièrement dans le Service, nous avons surveillé l'élévation du taux des IgG spécifiques au venin de guêpe par la technique du RIP IgG qui nous semble la plus fiable (tableau IV). Les deux dosages ont été réalisés à six mois d'intervalle, le premier l'étant en début de traitement.

Nous constatons, d'après le tableau IV, que l'élévation du taux des IgG spécifiques est cons-

tamment retrouvée entre les deux dosages : la protection est améliorée.

4 des 10 patients qui avaient des AC protecteurs ont vu ces derniers augmenter. Six patients sont passés d'une classe limite, ou, négative à une classe supérieure.

Malades repiqués

Au total, 5 patients ont été repiqués, aucun d'entre eux n'a fait usage de sa trousse d'urgence, tous ont eu des réactions locales minimales.

Patient n^o 3, piqué en juin 1984 par une guêpe alors que sa dose d'entretien était de 65 µg de venin de guêpe.

Patient n^o 4, piqué en août 1984 par une abeille alors que sa dose d'entretien était de 100 µg de venin d'abeille.

Patient n^o 7, piqué en février 1984 par une abeille et en août 1984 par une guêpe, alors que ses deux doses d'entretien étaient de 120 µg de chacun des deux venins, et ce en raison d'un faible taux d'AC protecteurs (cf. tableau IV).

Patient n^o 10, piqué en juillet 1984 par une guêpe alors que sa dose d'entretien était de 100 µg de venin de guêpe.

Patient n^o 28, piqué en août 1984 par une guêpe alors que sa dose d'entretien était de 100 µg de venin de guêpe.

DISCUSSION

A propos des indications de double désensibilisation

Une fois de plus, nous pouvons noter la bonne concordance entre la clinique, les tests cutanés et les RAST IgE.

L'existence de différences antigéniques, même minimales, au niveau des venins d'une même famille comme celle des vespides peut, dans certains cas, faire poser l'indication de désensibilisations distinctes, spécifiques à chaque catégorie (guêpe vespula et guêpe poliste), ou à chaque genre (guêpe vespula et frelon). Certains auteurs ont cependant montré qu'une désensibilisation au venin d'une vespide donnée pouvait assurer une certaine protection vis-à-vis des autres vespides.

L'indication de double désensibilisation doit être plus systématique dans les cas d'allergies à des venins d'hyménoptères de familles différentes (apides et vespides), dont les différences antigéniques sont encore plus marquées.

A propos du traitement

Le choix de l'une ou l'autre des méthodes (RUSH ou semi-RUSH) s'établit sur des critères d'ordre pratique ou psychologique car, en théorie, les deux groupes de patients auront tous reçu à la huitième semaine une dose cumulée de venin égale à 500 µg pour chaque hyménoptère.

La dose théorique d'entretien, fixée à 100 µg, injectée invariablement dans le même bras (ce

qui permet de constater les éventuelles différences de tolérance et rend donc peu intéressante l'utilisation de mélanges de venins « prêts à l'emploi ») est parfois modulée car, si 60 p. cent des patients tolèrent sans le moindre incident une dose de venin comprise entre 90 et 100 µg, 40 p. cent font quelques réactions en cours de traitement.

Pour ces derniers, une augmentation aussi importante des doses n'est pas possible, mais la protection est néanmoins assurée et parmi eux, trois patients (n°3, 14, 16) n'ont pu voir leur dose d'entretien atteindre le seuil minimal de 50 µg dans les délais prévus. L'un d'eux (n°14) a pu dépasser ce seuil mais pour un seul des deux venins, ce qui montre que cette dose d'entretien est modulable de façon différente pour chaque venin (cas également du n°17).

Les pourcentages de tolérance (60 % - 40 %) sont les mêmes pour la série des doubles désensibilisations que pour le groupe témoin avec cependant, pour ce dernier, un seul cas de seuil minimal non atteint.

A propos de l'efficacité du traitement

Le taux des IgG spécifiques, reflet d'une bonne protection, est augmenté en cours de double désensibilisation, tout comme pour une simple désensibilisation.

Les cinq malades repiqués ont prouvé de manière pratique l'efficacité du traitement, notamment le patient n° 7 qui a subi sans conséquence des piqûres de guêpe et abeille, venins pour lesquels nous l'avons désensibilisé.

CONCLUSIONS

Face aux problèmes posés par l'existence de différences antigéniques dans les venins des diverses familles d'hyménoptères, tout comme au sein d'une même famille, la double désensibilisation doit parfois trouver sa place dans le traitement de l'allergie au venin d'hyménoptère.

Comparée à une simple désensibilisation, la double désensibilisation n'entraîne ni plus ni moins d'incidents locaux ou régionaux dus à l'intolérance des doses trop élevées de venin. En conséquence, compte tenu des moyens de diagnostics actuels et des venins mis à notre disposition, nous pouvons proposer à chaque fois que cela semble nécessaire une double désensibilisation aussi bien tolérée qu'une simple désensibilisation, d'une bonne efficacité et d'une protection plus sûre.

L'amélioration de la connaissance antigénique des venins, ainsi que celle de leur purification permettra donc de composer désormais des traitements mieux personnalisés.

RÉFÉRENCES

1. Clerget D. — *Apport des venins purifiés de guêpe et abeille pour le diagnostic et le traitement des allergies aux piqûres d'hyménoptères*. Thèse Méd. Lyon, 1982.
2. Girodet B., Clerget D., Van Straaten L. — Utilisation des venins purifiés dans le diagnostic et le traitement des allergies aux hyménoptères. *Rev. fr. Allergol.*, 1983, 23, 125-132.
3. Guilloux L., Hartmann D., Ville G. — Labeling of yellow jacket venom extracts, separation of a major allergen and radio-immunoprotection assays for IgG antibodies against this allergen and venom extracts. In : *Académie Européenne d'allergologie et immunologie clinique, Funchal (Portugal)*, 1982.
4. Hartmann D., Guilloux L., Ville G. — Rapid radio-immunoprecipitation assays for detection of IgG antibodies against the honey bee venom and phospholipase A2. In : *Académie Européenne d'allergologie et immunologie clinique, Funchal (Portugal)*, 1982.
5. Kemeny D.M., Mackenzie-Mills M., Harries M.G., Youtlen L.F.J., Lessof M.H. — Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. I. Development of a highly specific RAST for bee venom antigens and its application to bee sting allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 505-514.
6. Kemeny D.M., Mackenzie-Mills M., Harries M.G., Youtlen L.F.J., Lessof M.H. — Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. II. A detailed study of changes in IgE and IgG antibodies to individual bee venom antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 376-385.
7. Molokhou P., Sarmini H., Guilloux L., Funès A., Ville G., Waguet J., Robinet D. — Suivi d'une thérapeutique de désensibilisation aux venins d'hyménoptères. *Allergie et immunologie*, 1984, 16, 7-16.
8. Reisman R.E., Hale R., Wypich J.L. — Allergy to honey bee body components : distinction from bee venom sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 18-20.
9. Reisman R.E., Wypich J.L., Mueller U.R., Grant J.A. — Comparison of the allergenicity and antigenicity of polistes venom and other vespid venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 70, 281-287.
10. Ville G., Guilloux L. — Dosage des IgG antivenins d'hyménoptères (RAST IgG et RIP IgG). *Allergie et immunologie*, 1983, 15, 113-114.
11. Yunginger J.W., Paull B.P., Jones R.T., Sentrach P.J. — Rush venom immunotherapy program for honey bee hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 340-346.

■ ■ ■