

Manifestations cutanéomuqueuses de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Modalités de l'immunothérapie spécifique

D. HERMAN¹, M.T. GUINNEPAIN², J.M. SMIEJAN¹, J. LAURENT^{2,3}

RÉSUMÉ

Les manifestations allergiques par piqûres d'hyménoptères sont habituellement cutanées et/ou muqueuses. Elles sont soit locales et bénignes, soit à distance du point de piqûre, systémiques, isolées ou associées à d'autres atteintes anaphylactiques, respiratoires ou cardio-vasculaires qui menacent alors le pronostic vital à court terme. Leur fréquence et leur gravité potentielle doivent bien faire connaître leur sémiologie et les méthodes diagnostiques qui précisent leur mécanisme IgE dépendant. Les réactions cutanées retardées font discuter leur mécanisme immunologique. L'efficacité de l'immunothérapie spécifique sur la prévention des rechutes systémiques lors d'une nouvelle piqûre et sa bonne tolérance justifient une bonne connaissance de ses indications et de ses modalités.

MOTS-CLÉS : Adrénaline – Allergie – Hyménoptères – Immunothérapie spécifique – Peau.

Les atteintes cutanées et muqueuses par allergie aux venins d'hyménoptères siègent au niveau de la piqûre de guêpe ou d'abeille mais peuvent également se situer à distance dans le cas de réactions dites systémiques. Elles ont plusieurs pôles d'intérêt : leur fréquence, leur gravité potentielle, l'amélioration du diagnostic et du traitement grâce à la commercialisation, depuis 1979, d'extraits de venins purifiés.

1. Service de Médecine Interne et Allergologie, Hôpital Bichat 75018 PARIS.

2. Unité d'Allergologie, Institut Pasteur, 75015 PARIS.

3. Service de Pneumologie, Allergologie et Oncologie Hôpital Saint-Joseph, 75014 PARIS.

Tirés à part : Dr J. Laurent.

Reçu le 24 juin 1996.

SUMMARY

Mucocutaneous manifestations of wasp venom allergy: modalities of specific immunotherapy. – Allergic manifestations induced by wasp stings are usually cutaneous and/or mucosal. They are either local and benign, or occur away from the sting, systemic, isolated or associated with other life-threatening respiratory or cardiovascular anaphylactic reactions. The clinical signs and diagnostic methods able to specify their IgE-dependent mechanism must be well known in view of the frequency and potential severity of these reactions. Delayed skin reactions suggest an immunological mechanism. The efficacy of specific immunotherapy on the prevention of systemic relapse following another sting and its good safety justify a good knowledge of its indications and modalities.

KEY-WORDS : Allergy – Epinephrine Immunotherapy – Skin – Wasps.

LES HYMÉNOPTÈRES RESPONSABLES

Au premier rang de fréquence, se trouvent les *Vespidae* avec *Vespula* ou guêpe commune (fig. 1) et ses groupes divers : *vulgaris*, *rufa*, *germanica*..., les *Dolichovespula* (D) : *D. maculata* (white faced hornet) et *D. arenaria* (yellow hornet) sont d'origine américaine, puis les *Vespa* (ou frelon) avec une

HERMAN D., GUINNEPAIN M.T., SMIEJAN J.M., LAURENT J.
– Manifestations cutanéomuqueuses de l'allergie aux venins
d'hyménoptères. Modalités de l'immunothérapie spécifique. *Rev.*
fr. Allergol., 1997, 37 (5), 579-584.



Fig. 1. – Photo de guêpe *Vespa* (Cliché de N. Adamski. Collection Pr Herman).

variété en France : *Vespa crabro*. Les polistes (ou petites guêpes) sont également agressives dans le midi, notamment en Camargue et en Corse.

Les *Apidae* comprennent *Apis* (abeille) avec une seule variété dans notre pays : *Apis mellifera mellifica* et des écotypes adaptés aux climats locaux (abeilles des Landes, de la Provence...); les *Bombus* (bourdons) n'ont qu'un rôle pathologique épisodique dans les centres d'élevage où ils sont manipulés pour la pollinisation.

La taille, la morphologie, la coloration des stries de l'abdomen, brunes et noires pour l'abeille, jaunes et noires pour la guêpe devraient permettre de reconnaître le type d'hyménoptère agresseur ; mais leur victime après l'avoir chassé et écrasé en ignore la nature le plus souvent. Quelques circonstances de la piqûre pourraient cependant être évocatrices :

- piqûre du pied au contact d'un nid souterrain de *Vespa*,
- dans les arbres ou sous les toitures par les frelons,
- face à une ruche par des abeilles ouvrières, gardiennes de la ruche ou dans un vol d'abeilles vers le lieu de récolte pollinique ; celles-ci laissent fiché dans la peau leur dard barbelé qui, en se retirant, déchire leur abdomen avant de mourir ; elles ne piquent ainsi qu'une fois, à la différence des guêpes qui peuvent piquer plusieurs fois.

La dose de venin injectée varie selon le type d'hyménoptères : 50 µg pour *Vespa*, qui, en fait injecte des quantités très variables et souvent inférieures, 200 à 300 µg pour *Vespa crabro*, 100 µg pour l'abeille ou plutôt 140 µg comme l'indique une étude plus récente (avec 90 p. cent injectés en 20 secondes et la totalité en une minute) [20].

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES CUTANÉES ET MUQUEUSES

Réactions allergiques classiques

Locales

La réaction locale allergique, au point de piqûre, doit être distinguée de la réponse normale qui comprend une papule douloureuse, inférieure à 2 cm de diamètre, et disparaît en quelques heures, sauf surinfection. La réaction locale allergique ou large réaction locale (LRL) s'en distingue par la taille, supérieure à 10 cm de diamètre et la durée, plus de 24 heures. Cette réaction ortiée plus ou moins douloureuse, plus ou moins prurigineuse, comprend une importante part d'œdème. Elle peut être très étendue, loco-régionale, atteignant, lorsqu'elle siège à un membre, les articulations voisines.

Il s'agit, le plus souvent d'une réaction précoce, dans les 30 minutes suivant la piqûre de l'hyménoptère mais elle peut aussi être retardée quelques heures après la piqûre. Sa prévalence est habituellement supérieure à celle de la réaction systémique (RS), 1,5 à 18,6 p. cent dans 4 études récentes où elle a été comparée avec la RS (1,2 à 5 p. cent). La prévalence s'élève, chez les apiculteurs de 8 à 14 p. cent mais moins que la RS : de 16 à 36 p. cent dans 3 études portant sur plus de 100 apiculteurs [15].

Les critères de taille et de durée de la LRL ont été établis grâce à la positivité des tests cutanés et à l'élévation anormale des IgE spécifiques [1]. L'évolution est en règle bénigne. Seule la piqûre intrabuccale peut être grave, déterminant un œdème de la glotte avec un risque de syndrome asphyxique brutal.

La valeur prédictive des LRL a fait l'objet d'études prospectives selon le type de réaction lors d'une piqûre spontanée ultérieure. Abrecht et coll. [1] estiment le risque de RS lors d'une piqûre par le même type d'hyménoptère à 5 p. cent lorsqu'il y a eu une réaction locale initiale. Ce risque est de 4 à 14 p. cent dans 3 publications récentes, la réaction locale, quant à elle, étant reproduite avec des fréquences variées (84, 38 et 41 p. cent) [15]. Ce faible risque est à prendre en considération dans les indications de l'immunothérapie spécifique.

Systémiques

Ailleurs, les réactions cutanées et muqueuses s'inscrivent dans le cadre des réactions à distance du point de piqûre. Elles sont alors générales et dites systémiques (RS) avec 4 niveaux de gravité selon la classification de Mueller :

- *Au stade 1*, il s'agit d'une urticaire généralisée, largement diffusée avec œdème, malaise et anxiété très particulière.

• *Au stade 2*, il peut s'agir d'un œdème de Quincke, plus ou moins étendu ou d'une urticaire diffuse, associée à des troubles digestifs, une sensation de constriction thoracique et des étourdissements.

• *Au stade 3*, les symptômes respiratoires sont au premier plan : dyspnée, sifflements, *stridor* traduisant un œdème laryngé. Ailleurs l'urticaire ou l'œdème de Quincke s'accompagne de symptômes évoquant l'installation d'une RS : dysphagie, dysphonie, enrouement, impression de grande faiblesse, état confusionnel ou encore sensation de mort imminente.

• *Au stade 4*, le choc associe collapsus cardio-vasculaire, détresse respiratoire et fréquente perte de connaissance voire incontinence d'urine. Il n'est souvent associé à l'urticaire que lors de sa réparation, ce qui signe en règle l'origine anaphylactique.

Ces deux derniers stades sont les plus graves : ils menacent la vie à court terme. La mort peut survenir en l'absence de traitement précoce par l'adrénaline. Les rapports d'autopsie révèlent alors le plus souvent la part importante de l'œdème des muqueuses : laryngée, bronchique voire alvéolaire.

La fréquence des RS a été évaluée dans de nombreuses enquêtes, 10 enquêtes réunies par Mueller portant chacune sur plus de 1 000 sujets donnent un écart de RS dans la population générale de 0,38 à 3,9 p. cent. La plus grande fréquence chez les apiculteurs amateurs a déjà été relevée.

Les taux de mortalité sont heureusement très faibles : 0,09 à 0,45 p. cent par million d'habitants soit 1 mort pour environ 3 millions d'habitants [2, 15].

Les chiffres annuels globaux, le plus souvent donnés, sont de 40 à 50 morts aux USA, 10 à 20 en France, 6 en Angleterre, 3 en Suisse...

Un tel risque et des méthodes préventives efficaces donnent tout leur intérêt aux études prospectives sur la fréquence des RS lors de la piqûre spontanée chez un allergique authentique ou par test de provocation volontaire à l'insecte vivant. Ce dernier test est cependant controversé : indispensable pour certains, il est critiqué par d'autres, qui notent, en particulier, son caractère non éthique et sa non reproductibilité. En fait, les quantités de venin injectées par les guêpes sont très variables d'un cas à l'autre [5, 12, 20, 22].

Réactions cutanéomuqueuses atypiques [13, 15]

Les réactions retardées sont assez fréquentes mais d'immunopathogenèse indéterminée. Elles sont soit locales, exceptionnellement évocatrices d'un syndrome d'Arthus, soit systémiques : urticaires retardées ou plus rarement évoquant une maladie sérique par le groupement de ses symp-

tômes : fièvre, polyadénopathies, arthralgies voire arthrites inflammatoires ou atteinte rénale voire hépatique surtout biologiques. Lockey et coll. [14] dans une étude pluricentrique individualisent par ailleurs, sur 2219 RS observées au cours de l'immunothérapie aux venins, 31 réactions retardées dont 13 urticariennes. Reisman et coll. [19] individualisent parmi 17 réactions retardées après piqûres d'hyménoptères et avant traitement, 5 observations évoquant une maladie sérique, 7 à 17 jours après la piqûre. Ils retrouvent dans la plupart de ces observations, des tests cutanés positifs en réponse immédiate et des dosages d'IgE spécifiques élevés en faveur d'un mécanisme allergique. En l'absence de détection d'immuns complexes, le caractère initiateur d'une réaction mastocytaire peut être évoqué ainsi que la participation de réactions IgE dépendantes impliquant d'autres types cellulaires.

Clausen et coll. [3] dans une étude prospective chez 45 patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères ne trouvent aucun argument ni clinique, ni biologique en faveur d'une pathologie à immuns complexes.

Quelques observations d'urticaire au froid ont, de plus, été rapportées après piqûres d'hyménoptères ou sous traitement d'accoutumance.

Rares voire exceptionnelles par leur sémiologie, certaines réactions cutanéomuqueuses sont encore liées à une atteinte hématologique ou vasculaire : purpura thrombopénique, purpura de Schönlein-Henoch ou vascularite nécrosante systémique. Elles sont aisément distinguées des éléments du syndrome de coagulation vasculaire disséminée apparaissant dans le cadre d'un choc anaphylactique sévère.

LES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'allergie au venin d'hyménoptères s'appuie sur l'interrogatoire à la recherche de l'agent agresseur. Son identification formelle est rare, nous l'avons vu.

Il est nécessaire, surtout dans le cadre des réactions systémiques, de pratiquer des tests cutanés par voie intradermique, à concentrations progressives toutes les 30 minutes : 10-4, 10-3, 10-2, 10-1 puis 1 µg/ml de chacun des venins commercialisés (*Apis*, *Vespula*, *Poliste*, et plus récemment *Vespa crabro*). La progression doit être arrêtée dès la première réaction positive (papule ≥ 5 mm). Celle-ci situe le seuil de réactivité cutanée pour chacun de ces venins. Les réactions qui ne s'observent qu'à 1 µg doivent faire rechercher d'autres arguments en faveur d'une réaction IgE dépendante car elles sont également présentes chez près de la moitié des témoins non allergiques. Le risque de RS lors des tests cutanés est évalué à

1,4 p. cent dont 0,25 p. cent sévères. Celles-ci justifient leur pratique en milieu spécialisé avec les précautions d'usage [14].

Un dosage d'IgE spécifiques est nécessaire si la désensibilisation est envisagée. Les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques ont une bonne valeur diagnostique, à condition d'être réalisés plus de 3 semaines après la piqûre sans dépasser l'année suivant la constatation des signes cliniques. Les tests cutanés sont les plus sensibles et leur spécificité est de même valeur que celui du dosage des IgE spécifiques. Ces deux méthodes n'ont, par contre, pas de valeur prospective suffisante pour déterminer le risque de RS lors d'une nouvelle piqûre [6].

La réponse positive des tests cutanés et l'élévation anormale des IgE spécifiques sont difficiles à interpréter lorsqu'elles existent avec plusieurs types de venins. Cette situation, relativement fréquente, fait hésiter entre sensibilisation simultanée ou réaction croisée. Cette dernière s'exprime en priorité à travers les constituants allergéniques majeurs des venins (reconnus par plus de 50 p. cent des allergiques). Leurs structures primaires comme pour de nombreux allergènes ont été établies grâce aux techniques de clonage usitées en immuno-génétique qui ont permis la production en grande quantité d'allergènes recombinants sous forme parfaitement pure par génie génétique. Leurs homologues ont pu ainsi être précisées :

- La phospholipase A2 (Apis M1) du venin d'abeille est reconnue par les IgE sériques de 90-100 p. cent des allergiques. Elle est très proche de celle de *Bombus* expliquant une allergie croisée très fréquente et, par contre, différente de la phospholipase A1 des *Vespidae* (Ves V1).

- La hyaluronidase du venin d'abeille (Apis M2) et la hyaluronidase des *Vespidae* (Ves V2) ont certaines homologues expliquant une allergie croisée entre les deux venins d'environ 10 p. cent.

- Les antigènes majeurs des venins de *Vespidae* : antigène 5 (Ves V5), phospholipase A1 (Ves V1) et hyaluronidase ont une structure proche donnant une forte allergie croisée pour *Vespula*, *Dolichovespula* et *Vespa crabro* [10].

- La réactivité croisée entre *Vespidae* et *Polistes* est moins fréquente, de l'ordre de 50 p. cent [10, 16].

LES TRAITEMENTS

Le traitement des LRL associe antihistaminique anti H1 et corticoïde. Ce traitement s'applique également aux réactions cutanées systémiques (stade I et II de la classification de Mueller). Il doit être associé à l'adrénaline dans les RS plus sévères avec atteinte glottique, muqueuse ou choc ana-

phylactique (stade III et IV). Celle-ci est en effet le seul traitement rapidement efficace. Elle doit être suivie du passage en réanimation pour tout autre traitement nécessaire notamment le remplissage vasculaire, en raison du risque de rechute du choc anaphylactique (courte demi-vie de l'adrénaline, possibilité de choc biphasique...).

La traitement préventif, en dehors de quelques conseils de bon sens pour éviter une nouvelle piqûre, est l'immunothérapie spécifique au venin (ITV) ou accoutumance ou désensibilisation spécifique. L'ITV est très efficace, protégeant pendant son application 95 p. cent des sujets désensibilisés à la guêpe et 80 p. cent des sujets désensibilisés à l'abeille. Ces résultats doivent être comparés au risque d'anaphylaxie grave de piqûre ultérieure :

- faible lorsqu'il s'agit d'une LRL (à 4 p. cent),
- modéré lorsque la RS est purement cutanée (16 à 24 p. cent),
- plus important lorsqu'il s'y associe une atteinte muqueuse respiratoire ou un choc anaphylactique (34 à 54 p. cent) [17].

Le test de provocation volontaire par l'insecte vivant n'est pas pratiqué en France car il est considéré comme non éthique. Sa valeur prédictive est d'ailleurs controversée.

Les indications de l'ITV dépendent du risque induit par une nouvelle piqûre. Elles ont été précisées en 1993 par le comité des insectes de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique [17]. Elles sont constituées :

- par les RS sévères (stade III et IV) IgE dépendantes (test cutané positif en immédiat et IgE spécifiques élevées). Ce sont les atteintes respiratoires et cardio-vasculaires qui menacent le pronostic vital à court terme.

- par les RS réduites aux seuls signes cutanés (urticaire et œdème de Quincke), IgE dépendantes. Cependant, elles ne sont retenues comme indication que chez les sujets très exposés, si elles se renouvellent ou surtout s'aggravent.

L'ITV n'est, en revanche, pas indiquée dans les LRL, en l'absence de preuve d'un mécanisme impliquant les IgE, ou encore dans les réactions atypiques.

Quelques aménagements sont nécessaires chez les enfants, car il ont moins de RS sévères que chez l'adulte et moins de signes systémiques lors des piqûres ultérieures. De plus, les tests cutanés sont assez souvent négatifs et les IgE spécifiques ne sont pas dosables à distance de l'accident initial. Les indications de l'ITV sont, de ce fait, réservées aux RS les plus graves (stade III et IV).

Les patients de plus de 60 ans ont à l'inverse plus souvent que chez l'adulte plus jeune des RS sévères et un taux de mortalité plus élevé, ce qui renforce les indications de l'ITV. Les apiculteurs,

ainsi que leurs proches, ont un plus grand risque de RS en raison de la fréquence des piqûres. Les indications sont plus larges, étendues à toute RS.

Quelques observations d'anaphylaxie au venin avec test cutané positif et plus rarement IgE spécifiques élevées ont été rapportées au cours de mastocytoses cutanées. La désensibilisation spécifique a pu être pratiquée avec succès et bonne tolérance malgré l'infiltration cutanée [4].

Il faut par ailleurs, avant toute ITV, vérifier l'absence de prise éventuelle de β bloqueur, y compris en collyre. Ce médicament renforce la gravité des RS et les difficultés de leur traitement. Il doit donc être arrêté et remplacé par d'autres traitements hypotenseurs évitant si possible les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [21], avec l'accord du cardiologue [8].

La sélection des venins est guidée par l'histoire clinique, les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques. Lorsque plusieurs tests aux venins sont positifs, il faut tenir compte d'une éventuelle réactivité croisée. Une réponse positive à plusieurs *Vespidae* fait choisir le venin de guêpe *Vespula* qui protège efficacement contre *Dolichovespula*, *Vespula* et *Vespa crabro*. Une positivité partagée entre *Vespidae* et Poliste fait recommander une ITV simultanée aux deux venins surtout dans le midi de la France où les piqûres par Polistes sont fréquentes. Une positivité à l'abeille et aux *Vespidae* doit faire rechercher une anamnèse en faveur d'une piqûre d'abeille et au besoin faire pratiquer un test d'inhibition du radio-allergo-sorbent-test (RAST) au venin d'abeille après incubation du sérum du patient avec le venin de guêpes et vice versa. En cas d'absence de réaction croisée certaine (inhibition < 50 p. cent), l'ITV associant venin d'abeille et de guêpes est proposée.

Les protocoles de traitement sont variés. L'ITV est pratiquée par voie sous cutanée. Elle comprend des doses initiales habituelles de 10-3 ou 10-2 μ g ; elle comporte une première phase de progression des doses jusqu'à la dose dite de maintenance de 100 μ g. Cette première étape est proposée selon des modalités diverses:

- ITV ambulatoire à un rythme hebdomadaire de deux à trois injections par matinée et une dose de maintenance obtenue en trois à quatre mois.
- ITV rapide, en milieu spécialisé hospitalier, avec injection toute les 30 minutes d'une quantité double de la précédente jusqu'à la dose de maintenance obtenue en deux à quatre jours et demi [18].
- ITV ultra-rapide en hôpital de jour, en 6 heures voir 3 heures et demi (dose cumulée de 100 μ g) mieux tolérée pour la guêpe que pour l'abeille.

La dose d'entretien est renouvelée une semaine à 15 jours après la fin de la progression puis maintenue le plus souvent tous les mois, avec un espa-

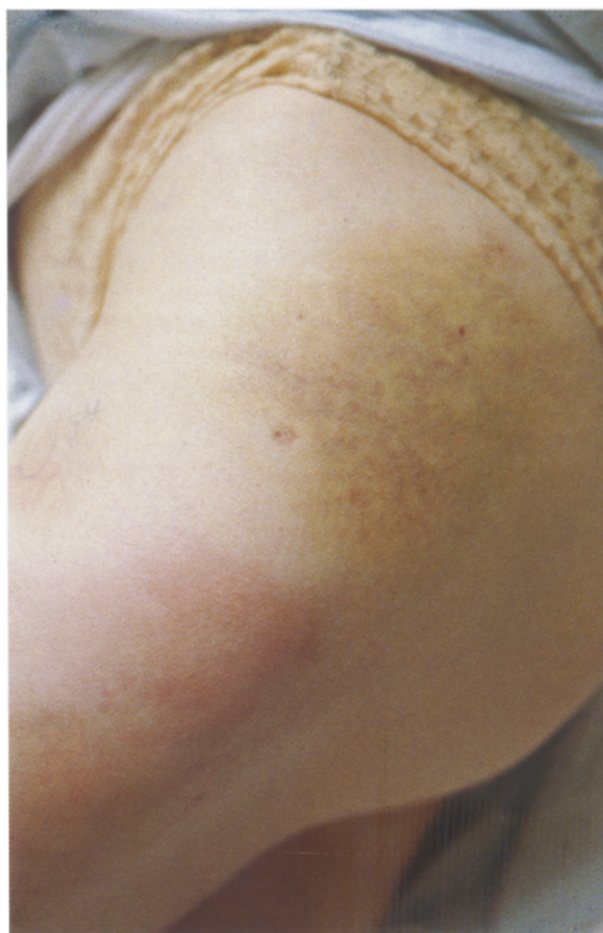


Fig. 2. – Réactions locales fortes au cours de l'ITV (phase de progression) (Photo M.T. Guinnepain).

cement ultérieur possible de 6 semaines, voire 8 semaines pour certains, après 3 ans de traitement. La dose de maintenance peut également pour certains être de 50 μ g pour *Vespula* et de 150 voir 200 μ g pour les venins d'abeille [17].

Il n'existe pas d'étude en double insu sur la tolérance de chacun de ces protocoles. Dans une étude multicentrique prospective sur 942 malades bénéficiant de protocoles variés, nous n'avons pas observé de différence significative pour les RS qui sont le plus souvent modérées (85 p. cent des cas) [9]. Le type et la fréquence des effets secondaires varient selon les publications [11]. Les réactions locales cutanées sont très fréquentes, sinon constantes (fig. 2). Elles peuvent être atténuées par un traitement anti-histaminique per os.

L'efficacité de ces différents protocoles est excellente, démontrée par le faible taux de RS lors des piqûres spontanées:

— 5 p. cent de RS dont 4 sur 5 sont modérées (stade I et II) dans notre enquête multicentrique rétrospective sur 1511 patients,

– moins de 4 p. cent dans les résultats publiés pour l'ITV de guêpe et de 20 à 23 p. cent pour celle de l'abeille [15].

La durée de l'ITV est un sujet actuellement débattu. Celle habituellement conseillée est de 5 ans en fonction du risque de rechutes après arrêt d'un traitement plus court [7]. Une limitation à 3 ans est considérée comme raisonnable lorsque l'indication initiale comporte des RS modérées et/ou après négativation, au terme de ce délai, des tests cutanés réalisés avec 0,1 µg/ml. Il est ailleurs conseillé de poursuivre ce traitement au-delà de 5 ans en cas de

RS initiale sévère, dans la désensibilisation à l'abeille et en l'absence de modification des tests cutanés et du taux des IgE spécifiques. Cette évaluation pourrait être proposée à 3 ans et 5 ans puis éventuellement tous les ans. Au-delà de 5 ans, l'espacement des injections sous-cutanées toutes les huit semaines en diminue la contrainte [7].

A l'arrêt du traitement, le risque de RS s'accroît avec la répétition des piqûres et avec le temps. Le patient doit en être averti et prescrire une trousse d'urgence contenant notamment de l'adrénaline injectable prête à l'emploi.

RÉFÉRENCES

1. Abrecht I., Eicher G., Mueller U., Hoigne R. – On the significance of severe local reactions to hymenoptera stings. *Clin. Allergy*, 1980, 10, 675-682.
2. Charpin D., Birnbaum J., Vervloet D. – Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 1010-1015.
3. Clausen R.W., Yanari S.S. – Immune complex-mediated disease not a factor in patients on maintenance venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 803-807.
4. Engler R.J.M., Davis W.S. – Rush hymenoptera venom immunotherapy: Successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 556-559.
5. Franken H.H., Dubois A.E.J., Minkema H.J., Van der Heide S., De Monchy J.G.R. – Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 431-436.
6. Georgitis J.W., Reisman R.E. – Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 803-807.
7. Golden D.B.K., Kwitnerovich 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.
8. Hepner M.J., Ownby D.R., Anderson J.A., Rowe M.S., Sears-Ewald D., Brown E.B. – Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 407-411.
9. Herman D. – Troisième table ronde : l'allergie aux venins d'hyménoptères. 1 Vol. Épernon, D.H.S. éd., 1966.
10. Hoffman D. – Allergens in hymenoptera venom XXV: The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 707-716.
11. Laurent J., Smiejan J.M., Bloch-Morot E., Herman D. – Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy*, 1997, 52, 94-96.
12. Lichtenstein L.M. – Editorial. A reappraisal of sting challenges: to whom should we offer venom immunotherapy? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 137-138.
13. Light W.C., Reisman R.E., Shimizu M., Arbesman C.E. – Unusual reactions following insect stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 59, 391-397.
14. Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Olive C.A., Baird-Warren I.A., Olive E.S., Bukantz S.C. – The hymenoptera venom study II: Skin test results and safety of venom skin testing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 967-974.
15. Mueller U. – Insect sting Allergy. 1 Vol. Stuttgart. New York. Gustav Fisher Verlag, 1990.
16. Mueller U., Dudler T., Schneider T., Cramer R., Fisher H., Skrbic D., Maibach R., Blaser K., Suter M. – Type I, skin reactivity to native and recombinant phospholipase A2 from honey bee venom is similar. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 395-402.
17. Mueller U., Mosbech H. – Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy*, 1993, 48, S37-S46.
18. Nataf P., Guinépain M.T., Herman D. – Rush venom immunotherapy: a 3 day programme. *Clin. Allergy*, 1984, 14, 341-350.
19. Reisman R.E., Livingston A. – Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 331-337.
20. Schumacher M.J., Tveten M.S., Egen M.B. – Rate and quantity of delivery of venom from honey bee stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 831-835.
21. Tunon de Lara J.M., Villanueva P., Marcos M., Taytard A. – ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet*, 1992, 340, 908.
22. Van Halteren H.K., Van der Linden P.W.G., Burgers F.A., Bartelink A.K.M. – Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1058-1063.

