

Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant

F Rancé¹, M Abbal², F Brémont¹, G Dutau¹

¹ Service de médecine infantile F (pneumologie, allergologie, mucoviscidose), CHU Purpan, place du Dr-Baylac, 31059 Toulouse cedex ; ² laboratoire d'immunologie, CHU Rangueil, 31052 Toulouse cedex, France

Résumé

L'incidence de l'allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant est estimée entre 0,4 à 0,8 %. Les réactions cliniques sont imprévisibles, allant de l'urticaire à l'anaphylaxie, et les réactions sévères et fatales sont heureusement plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Un bilan allergologique est indiqué chez tout enfant ayant présenté une réaction générale ou systémique après piqûre d'insecte, aboutissant éventuellement à la mise en route d'une désensibilisation spécifique. L'indication de l'immunothérapie est bien codifiée, mais les méthodes varient selon les équipes : protocole ultra-rapide en quelques heures, protocole rapide sur 3 à 5 jours, protocole semi-rapide en 2 à 8 semaines. Quel que soit le mode adopté, les résultats sont excellents avec un taux de protection de 90 à 100 %. Nous rapportons notre expérience pédiatrique, sur une série de 91 enfants désensibilisés aux venins d'hyménoptères. L'indication a toujours été portée sur l'histoire clinique et la positivité des tests cutanés. Les manifestations cliniques initiales, selon la classification de Müller, ont été 14 fois une anaphylaxie (15,3 %), 34 fois une réaction générale grave (37,3 %), 31 fois une réaction générale forte (34 %) et sept fois une réaction générale légère (7,6 %). L'évolution des paramètres immunologiques montre de grandes dispersions individuelles : elle n'apporte aucune aide significative pour le suivi de la désensibilisation. Chez l'enfant, la tolérance de la désensibilisation est bonne, quelle que soit la technique adoptée. © 1999 Elsevier, Paris

allergie aux venins d'hyménoptères / désensibilisation / tests cutanés

Summary – Hymenoptera venom allergy in children.

Incidence of hymenoptera venom allergy in children is about 0.4 to 0.8%. Clinical features usually range from urticaria to anaphylaxis. Fatal reactions can occur but with less frequency than in adults. Allergologic investigations must be performed in children with systemic or generalized reactions after hymenoptera stings, which may lead to venom immunotherapy. Venom immunotherapy is well reported, but protocols differ according to the authors: ultra-rush in 3 h, accelerated in 3 to 5 days and semi-rush in 2 to 8 weeks. Results are always excellent (90 to 100%). We report our experience with 91 children receiving venom immunotherapy. Clinical history and positivity of skin tests indicated immunotherapy. Clinical symptoms were anaphylaxis (15.3%), serious reaction (37.3%) strong reaction (34%), and mild reaction (7.6%). Changes in immunological parameters revealed wide individual variations, not differing from data in the literature, with no correlation with evolution of immunotherapy. Venom immunotherapy appeared with good tolerability in children, whatever the protocol used. © 1999 Elsevier, Paris

hymenoptera venom allergy / immunotherapy / skin tests / children

Dans la population générale, l'incidence de l'allergie aux venins d'hyménoptères est estimée entre 2 et 19 % ; elle est plus faible chez l'enfant, entre 0,4 et 0,8 % [1]. Cependant, les réactions généralisées après piqûres d'hyménoptères concernent seulement 0,8 à 3,9 % de la population [2], mais ce pourcentage est plus élevé (15 à 43 %) dans une population très exposée comme celle des apiculteurs [3]. Les manifestations cliniques sont imprévisibles, allant de l'urticaire à l'anaphylaxie, heureusement plus rare chez l'enfant que chez l'adulte, mais responsable de 0,09 à 0,45 décès pour 1 000 000 habitants et par an [4].

Un bilan allergologique s'impose chez tout enfant ayant présenté une réaction générale ou systémique après piqûre d'insecte, et peut conduire éventuellement à la mise en route d'une désensibilisation spécifique [1, 3, 5–7]. Si l'indication de l'immunothérapie est bien codifiée, en revanche les méthodes varient selon les équipes : protocole ultra-rapide (en quelques heures), protocole rapide (3 à 5 jours), protocole semi-rapide (2 à 8 semaines), permettant de parvenir à des doses d'entretien de 100 mg que l'on répète ensuite toutes les 4 à 6 semaines. Quelle que soit la technique adoptée, les résultats sont excellents avec un taux de

protection allant de 90 à 100 % [6]. Nous rapportons notre expérience pédiatrique, dans une série de 91 enfants désensibilisés aux venins d'hyménoptères.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre effectif comporte 91 enfants désensibilisés aux venins d'hyménoptères, sur une période de 6 ans, et selon des modalités différentes. La désensibilisation aux venins a été pratiquée chez 71 garçons et 20 filles, âgés de 21 mois à 16 ans et 10 mois (moyenne d'âge: 9 ans et 8 mois). Les manifestations cliniques initiales, selon la classification de Müller, ont été 14 fois une anaphylaxie (15,3 %), 34 fois une réaction générale grave (37,3 %), 31 fois une réaction générale forte (34 %), sept fois une réaction générale légère (7,6 %) et cinq fois une réaction locale étendue avec appartenance à un groupe à risque (5,4 %). L'indication de la désensibilisation a toujours été posée sur la positivité des tests cutanés.

Nous avons effectué 58 désensibilisations à la guêpe vespula, 20 vis-à-vis d'apis, neuf doubles désensibilisations vis-à-vis des guêpes vespula et polistes, trois doubles désensibilisations vespula et apis, deux désensibilisations à la guêpe poliste et une double désensibilisation poliste et apis. La technique d'inhibition du dosage des IgE disponible depuis 1995 a permis de diminuer l'incidence des doubles désensibilisations, au moins aux deux guêpes: cinq doubles désensibilisations vespula-poliste initialement prévues se sont finalement soldées par quatre désensibilisations à la guêpe vespula et une désensibilisation à la guêpe poliste. L'inhibition a été réalisée pour huit observations dont les tests cutanés et les IgE spécifiques étaient positifs pour deux hyménoptères, sans prédominance pour l'un ou l'autre, ou sans identification de l'insecte piqueur. En revanche, la recherche, par la technique d'inhibition, d'une réactivité croisée entre l'abeille ou l'une des deux guêpes n'a jamais été significative. Ainsi, une double désensibilisation a été réalisée trois fois entre apis et vespula ou poliste. La désensibilisation a été interrompue chez neuf enfants à un terme moyen de cinq ans au vu des paramètres suivants: négativité des tests cutanés (trois cas), IgE spécifiques inférieures à 0,70 UI/mL (six cas). Le traitement a été prématurément interrompu dans deux cas; une fois en raison d'une mauvaise observance, et une autre fois pour une mauvaise tolérance de la désensibilisation avec réaction généralisée forte à chaque injection, au terme d'une année de désensibilisation à l'abeille.

Pour 39 enfants, le protocole utilisé a été un mode semi-rapide [9] avec hospitalisation de 2 jours par semaine pendant 3 semaines pour 39 enfants. Un protocole rapide [10] avec hospitalisation initiale de 3 jours a été réalisé chez 29 enfants. Depuis 1995, la technique adoptée est ultra-rapide [11], sur 3 heures 30, avec hospitalisation de 24 heures: elle a concerné 23 enfants.

Les tests cutanés ont été réalisés selon la technique des prick-tests à 1 mg/mL définissant le degré de sensibilité, puis en intradermoréaction avec des dilutions de venins

allant de 10^{-4} mg/mL en cas de positivité du prick-test et de 10^{-2} mg/mL en cas de négativité du prick-test, à 0,1 mg/mL [12]. Le prick-test est considéré comme positif pour un diamètre de la papule supérieur à 3 mm et supérieur à 10 mm en intradermoréaction. Le dosage des IgE sériques spécifiques a été effectué par méthode immunoenzymatique (DPC). Le résultat est considéré comme significatif pour des taux supérieurs à 0,70 UI/mL. L'évolution a été suivie sur le dosage des IgG spécifiques et des IgG4 spécifiques (Pharmacia), ainsi que sur les réactions cliniques lors de nouvelles piqûres éventuelles. L'analyse des paramètres immunologiques est décrite dans une étude antérieure [8]. Depuis 1995, tous nos enfants allergiques aux venins d'hyménoptères bénéficient d'une surveillance annuelle à l'aide du test de Maunsell. Cependant, les discordances des résultats enregistrés les rendent non exploitables.

RÉSULTATS

Nous observons une prédominance de garçons. Le sex-ratio M/F est de 3,5. Globalement, les réactions cliniques les plus graves sont associées à des antécédents d'atopie. Cinquante-sept enfants (45 %) présentent des antécédents atopiques familiaux au premier degré. Il semble exister une relation entre la positivité des tests cutanés et la sévérité des manifestations initiales, mais cette association n'est pas enregistrée avec les taux d'IgE spécifiques.

Douze enfants ont été repiqués par des hyménoptères, alors que la désensibilisation était en cours depuis 2 mois à 3 ans et deux enfants après l'arrêt de la désensibilisation. Un enfant a présenté une réaction locale étendue après un choc anaphylactique initial, et les autres enfants ont eu des réactions locales normales.

L'évolution des tests cutanés en cours de désensibilisation a montré la persistance d'une positivité, hormis six tests cutanés négatifs en fin d'immunothérapie sur les quarante tests cutanés de fin de désensibilisation (tableau I).

Les IgE spécifiques sont négatives initialement dans 6 cas (6,6 %). Nous avons noté une tendance globale à la baisse (24 cas sur 40, soit 60 %). Cinq enfants ont un taux d'IgE spécifiques qui devient indétectable en cours de désensibilisation.

Globalement, l'évolution des IgG spécifiques se caractérise par une augmentation précoce dès le 6^e mois, puis par un plateau tout au long de la désensibilisation. Les IgG4 spécifiques augmentent dès le 6^e mois, puis diminuent progressivement à partir de la 3^e année de traitement. Le mode d'expression de ces résultats s'est modifié au fur et à mesure des années, sans corrélation entre l'ancienne et la nouvelle classification, rendant ces paramètres inexploitables.

La tolérance de la désensibilisation est bonne, quel que soit le mode de désensibilisation adopté

Tableau I. Principales caractéristiques des 91 enfants désensibilisés aux venins d'hyménoptères.

	Début de désensibilisation	Fin de désensibilisation
Atopie familiale	57 (45 %)	
Aspects cliniques		
anaphylaxie	14 (15,3 %)	
réactions générales graves	34 (37,3 %)	
réactions générales fortes	31 (34 %)	
réactions générales légères	7 (7,6 %)	
réactions locales étendues	5 (5,4 %)	
Tests cutanés positifs	91 (100 %)	
Tests cutanés négatifs		6/40 (15 %)
IgE spécifiques > 0,70 UI/mL	85 (93,4 %)	
IgE spécifiques < 0,35 UI/mL		5/40 (12,5 %)
Repiqures		12 (1 réaction locale étendue)

Tableau II. Tolérance de la désensibilisation, selon le protocole de désensibilisation utilisé, chez 91 enfants allergiques aux venins d'hyménoptères.

Protocole de désensibilisation	Semi-rapide	Rapide	Ultra-rapide	p
Nombre d'enfants	39	29	23	
Réactions générales (%)	5 (10,2)	4 (13,8)	3 (13)	NS
Réactions locales étendues (%)	11 (28,2)	6 (20,6)	7 (30,4)	NS

(tableau I). Cinq réactions générales modérées ont été notées au cours des protocoles semi-rapides : trois urticaires, une réaction locale étendue avec angio-œdème et une réaction locale avec malaise ayant nécessité de temporiser dans la progression des posologies. Quatre réactions générales ont été observées au cours des protocoles rapides : un œdème du visage, un œdème de Quincke et deux urticaires. Les réactions locales étendues sont relevées chez six enfants. Nous avons observé trois réactions généralisées au cours des protocoles ultra-rapides, dont un malaise vagal et une urticaire généralisée avec angio-œdème à des doses très faibles, ayant conduit à l'arrêt de la désensibilisation à l'abeille. Les réactions locales étendues sont notées dans sept des 23 observations de désensibilisation selon un mode ultra-rapide. Les incidents sont toujours survenus au cours du 1^{er} mois de désensibilisation. Aucune différence statistiquement significative n'est relevée selon le protocole utilisé (tableau II).

DISCUSSION

Une prédominance masculine est notée par la plupart des auteurs [12–14]. Les manifestations cliniques les plus sévères sont relevées chez les enfants aux antécédents atopiques, en accord avec les données de la littérature [12, 13, 15]. Une relation entre la gravité des manifestations et la positivité importante des tests

cutanés est notée par certains auteurs [16, 17], ainsi que dans notre étude.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature en ce qui concerne la tolérance et l'efficacité de la désensibilisation, reconnues comme excellentes chez l'enfant [1, 15].

Chez l'enfant, les réactions allergiques sévères sont plus rares que chez l'adulte [14], et les réactions fatales sont exceptionnelles [18]. Parmi les enfants qui ont présenté des réactions générales, Shubert et al estiment que 16 % feront une réaction identique lors d'une repiquure [1]. Valentine et al [16] montrent que seulement 1,8 % des enfants présentent une réaction générale plus grave lors d'une nouvelle piqûre. Tous âges confondus, Reisman estime le risque de récurrence à 56 % pour des réactions initiales généralisées bénignes et à 86 % pour des réactions initiales généralisées plus sévères [19].

Les indications de la désensibilisation reposent sur des critères précis [20]. Elle ne doit pas être effectuée en cas de réaction locale ou locorégionale, devant une réaction inhabituelle (atteinte rénale, musculaire ou articulaire), et chez l'enfant présentant une réaction générale légère, à l'exclusion des enfants exposés à des piqûres répétées. Elle est indiquée après avoir fait la preuve de l'allergie, par des tests cutanés positifs et/ou la présence d'IgE sériques spécifiques.

La tolérance de la désensibilisation est bonne, quelle que soit la technique adoptée. Quatre méthodes de désensibilisation sont disponibles : ascensionnelle

classique mais peu utilisée, semi-accélérée, accélérée et ultra-accélérée. Laurent et al [10] relèvent 4 % de réactions systémiques bénignes et 11,3 % de réactions systémiques modérées à sévères au cours des protocoles accélérés sur quatre jours, enfants et adultes confondus. D'après Birnbaum et al [11], les réactions systémiques sont enregistrées chez 14,9 % des patients désensibilisés selon un mode ultra-rapide. Ces résultats sont comparables aux nôtres. Les réactions sévères sont notées dans 2 % des cas, surviennent pendant la période ascensionnelle initiale et, en général, au cours des désensibilisations à l'abeille [11]. De fait, dans notre série, le seul enfant pour lequel la désensibilisation a dû être interrompue, était en cours de désensibilisation à l'abeille. Youlten et al rapportent également davantage de réactions au cours des désensibilisations à l'abeille, soit 46 % contre 14 % au cours des désensibilisations à la guêpe [21].

La durée de la désensibilisation reste un sujet de controverse. Une négativation de la réactivité cutanée est un excellent indice d'efficacité [22]. Toutefois, cette négativité est inconstante, atteignant 15 % des cas dans notre série, 10 à 45 % pour d'autres auteurs [12, 23–26]. Les variations du taux des IgE sériques spécifiques ont une valeur prédictive limitée, et ne semblent pas corrélées à l'efficacité de la désensibilisation [15, 22, 23, 27]. Il en est de même pour les modifications des taux d'IgG et des sous-classes d'IgG spécifiques. La supériorité d'une durée de désensibilisation de 3 à 5 ans par rapport à celle d'une durée de 2 ans a été démontrée [24]. Au terme de 5 années de désensibilisation, Golden et al [28] relèvent une réaction générale chez sept des 74 patients désensibilisés (10 % des cas), ce qui correspond à huit réactions générales pour 270 piqûres (3 %). Il est important de signaler que, dans les observations de Golden et al, la désensibilisation concerne la guêpe chez 66 des patients et l'abeille pour huit autres. Les doses mensuelles sont particulièrement élevées, et peuvent atteindre 300 à 400 mg par injection [28]. Selon Müller et al [22], une réaction générale survient après arrêt de la désensibilisation chez 25 des 322 patients désensibilisés sur une période de 3 ans (12,5 %). La récurrence des réactions allergiques après arrêt de la désensibilisation est plus fréquente chez les allergiques à l'abeille (16 %) que chez ceux qui le sont à la guêpe (7,5 %). Les rechutes à l'arrêt de la désensibilisation sont également plus fréquentes chez l'adulte (13 %) que chez l'enfant (8 %), en présence d'une réaction clinique initiale sévère de type anaphylaxie (13 %) par rapport aux réactions cutanéomuqueuses (6 %) et pour des durées de désensibilisation inférieures à 4 ans (18 %) par rapport aux désensibilisations maintenues au-delà de ce délai (5 %). Certains auteurs ont proposé d'effectuer des tests de provocation réalistes pour orienter les indications et le suivi

Tableau III. Composants des venins d'hyménoptères.

	<i>Abeilles</i>	<i>Guêpes (vespula)</i>	<i>Guêpes (poliste)</i>	<i>Frelons</i>
<i>Amines biogènes</i>				
Histamine	+++	+++	+++	+++
Sérotonine	–	++	++	++
Dopamine	+	+	+	+
Adrénaline	–	+	+	+
Noradrénaline	+	+	+	+
Acétylcholine	–	–	–	++
<i>Polypeptides et protéines</i>				
Mélitine (Api m4) [*]	+++	–	–	–
Apamine	++	–	–	–
Peptide MCD	++	–	–	–
Bradykinine	–	++	++	++
Antigène 5 [*]	–	+++	+++	+++
Antigène HMW	+	–	–	–
<i>Enzymes</i>				
Phospholipase A1 ou A2 [*]	+++	+++	+++	++
Hyaluronidase [*]	++	++	++	+
Phosphatase acide	+	+	–	++
Cholinestérase	–	+	–	–
Histidine décarboxylase	–	+	–	–
N-gly-pro-aryl-amidase	+	+	–	+
Protéases	+	+	–	+
Glucidases	+	+	–	+
Lipases	+	+	–	+

* : allergènes répertoriés par l'Allergen Nomenclature Subcommittee en 1997 ; MCD : dégranulation des mastocytes.

des désensibilisations [29–31]. Cependant, les considérations éthiques chez l'enfant et leur valeur prédictive controversée limitent les indications de ces tests [32]. Les manifestations cliniques au cours des repiqûres chez les enfants allergiques aux hyménoptères sont définies par Schubert et al [33]. Chez les enfants désensibilisés, 83,9 % n'ont pas de réactions lors de repiqûres fortuites, 12,5 % présentent des réactions locales et 3,6 % ont des réactions comparables à la réaction initiale. Les repiqûres chez les enfants non désensibilisés s'accompagnent dans 43,3 % des cas d'une réaction locale, dans 12,7 % d'une réaction similaire à la réaction initiale et dans 1,4 % des cas d'une réaction plus sévère. Ces auteurs montrent que 42,6 % des enfants non désensibilisés n'ont pas de réaction lors des repiqûres. Ces résultats sont comparables pour Valentine [13] et Guerrier [34].

Les allergènes des venins d'hyménoptères ont récemment été clonés et séquencés. L'allergène majeur des vespides est l'antigène 5, et celui de l'abeille correspond à la phospholipase A2 (PLA2) [35, 36]. Les composants des venins sont divisés en trois catégories, et varient selon l'espèce et la souche considérée (tableau III). Les allergènes connus sont

Tableau IV. Nomenclature des allergènes des venins d'hyménoptères, d'après David et al [35].

Source d'allergènes	Nomenclature	Poids moléculaire (kDa)
<i>Apis mellifera</i> (honey bee)	Api m 1	16
	Api m 2	44
	Api m 4	3
<i>Bombus pennsylvanicus</i> (bumble bee)	Bom p 1	16
	Bom p 4	
<i>Dolichovespula maculata</i> (white fave hornet)	Dol m 1	35
	Dol m 2	44
	Dol m 5	23
	Dol a 5	23
<i>Polistes annularis</i> (wasp)	Pol a 1	35
	Pol a 2	44
	Pol a 5	23
	Pol e 1	34
<i>Polistes exclamatus</i> (wasp)	Pol e 5	23
	Pol f 5	23
<i>Polistes metricus</i> <i>Vespula flavopilosa</i> (yellow jacket)	Pol m 5	23
	Ves f 5	23
<i>Vespula germanica</i> (yellow jacket)	Ves g 5	23
<i>Vespula maculifrons</i> (yellow jacket)	Ves m 1	33,5
	Ves m 2	44
	Ves m 5	23
<i>Vespula pennsylvanica</i> (yellow jacket)	Ves p 5	23
<i>Vespula squamosa</i> (yellow jacket)	Ves s 5	23
<i>Vespula vidua</i> (yellow jacket)	Ves vi 5	23
<i>Vespula vulgaris</i> (yellow jacket)	Ves v 1	35
	Ves v 2	44
	Ves v 5	23
<i>Vespa crabro</i> (european hornet)	Ves c 1	34
	Ves c 5.0101	23
	Ves c 5.0102	23

décrits dans le *tableau IV*. Les principaux composants du venin d'abeille sont l'histamine, l'apamine, le peptide MCD, la mellitine, la PLA₂, la hyaluronidase. La mellitine, l'apamine et le peptide MCD sont présents seulement chez les abeilles. Les vespides se distinguent par la présence exclusive de l'antigène 5. La connaissance des allergènes permet d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des sujets allergiques aux venins d'hyménoptères. Nos résultats concernant l'inhibition du dosage des IgE conduisent à proposer, chez les allergiques aux deux insectes, une double désensibilisation lorsque l'allergie concerne l'abeille et la guêpe, et le plus souvent une désensibilisation à un seul insecte lorsque l'allergie concerne les deux guêpes. En revanche, cette tech-

nique permet de préciser le type de guêpe contre laquelle la désensibilisation doit être effectuée.

CONCLUSIONS

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères représente le seul traitement étiologique de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Elle est réalisable même chez le nourrisson. Le plus jeune de nos patients avait 21 mois. Il avait présenté une réaction générale grave après piqure d'abeille et ses parents sont apiculteurs. L'évolution des paramètres immunologiques montre de grandes dispersions individuelles et paraît de peu d'aide pour le suivi de la désensibilisation. La technique d'inhibition du dosage des IgE est utile pour limiter les doubles désensibilisations entre les deux guêpes. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères est efficace et bien tolérée chez l'enfant, quel que soit le protocole utilisé. Ainsi, l'utilisation des méthodes ultra-rapides pourrait permettre de réduire la durée des hospitalisations initiales et d'en diminuer le coût.

RÉFÉRENCES

- Shubert KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich K. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 360-5
- Charpin D, Vervloet D, Haddi E. Prevalence of allergy to hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990 ; 11 : 29-32
- Müller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, New York : Gustav Fisher Ed ; 1990
- Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings. *Allergy* 1983 ; 38 : 195-200
- Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, Jarish R, Malling HJ, Mosbech H et al. Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1987 ; 42 : 401-13
- Golden DBK, Schwartz HJ. Guidelines for venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 77 : 727-8
- Lockey R. Immunotherapy for allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1627-8
- Rancé F, Adrover-Levy L, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Fr Allergol* 1994 ; 34 : 137-40
- Ménardo JL, Bousquet J, Ville G, Michel FB. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1983 ; 40 : 543-7
- Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997 ; 52 : 94-6
- Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 226-30
- Ponvert C, Paupe J, Scheimann P. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1070-7
- Valentine MD, Schubert KC, Kagey-Sobotka A, Grafi DF, Kwiterovich KA, Szklo M et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1601-3

- 14 Lockey RF, Turkeltaub PR, Baird-Warren I. The hymenoptera venom study I, 1979-1982 : demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 370-81
- 15 Bousquet J, Knani J, Velasquez G, Menardo JL, Guilloux L, Michel FB. Evolution of sensitivity of hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 944-50
- 16 Reisman RE, Dvorin J, Randolph CC, Geortitis JW. Stinging insect allergy: a natural history of modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 76 : 735-40
- 17 Yunginger JW, Paull BR, Jones RP, Santrach PJ. Rush immunotherapy program of honey bee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979 ; 63 : 340
- 18 Schubert KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich K. An epidemiologic study of insect allergy in children. I. characteristics of the disease. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 541-6
- 19 Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to resting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 325-39
- 20 Müller UR, Mosbech H. Position paper: immunotherapy hymenoptera venoms. *Allergy* 1993 Suppl ; 48 : 37-46
- 21 Youten LJF, Atkinson BA, Lee TH. The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 159-65
- 22 Müller UR, Lerch E. Duration of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 271-2
- 23 Reisman RE. Venom immunotherapy: when is it reasonable to stop. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 618-20
- 24 Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 579-87
- 25 Graft DF, Schubert KC, Kagey-Sobotka A. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 61-8
- 26 Schubert KC, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A. Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 126-31
- 27 Müller UR, Helbling A, Bishof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989 ; 44 : 412-8
- 28 Golden DBK, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 77 : 435-42
- 29 Hayuk P, Friedl K, Kaufmehl K. Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to hymenoptera. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 185-90
- 30 Blauw PJ, Smithuis OLMJ, Elbers ARW. The value of an in-hospital sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 39-47
- 31 Van Halteren HK, Van der Linden PW, Burgers SA, Bartelink AKM. Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1058-63
- 32 Rueff F, Przybilla B, Müller UR, Mosbech H. The sting challenge test in hymenoptera venom allergy: position paper of the subcommittee on insect venom allergy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1996 ; 51 : 216-25
- 33 Schuberth KC, Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1983 ; 23 : 73-7
- 34 Guerrier G, Noiret A, Bellon G. Évolution de l'allergie aux venins d'hyménoptères chez des enfants désensibilisés et non désensibilisés. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 838-42
- 35 David B, Gregoire C, Dandeu JP. Venins d'hyménoptères. Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1057-62
- 36 Müller UR, Dudler T, Schneider T, Cramer R, Fischer H, Skrbic D et al. Type I skin reactivity to native and recombinant phospholipase A2 from honeybee venom is similar. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 395-402