

Allergies aux venins d'hyménoptères : perspectives de progrès dans le diagnostic et le traitement d'hyposensibilisation

Venins : tests et traitements nouveaux

Hymenoptera venom allergy: recent developments and perspectives in diagnosis and immunotherapy

U.R. Müller

Medizinische klinik, spital Bern Ziegler, Morillonstrasse 75–91, Bern CH-3006, Bern, Suisse

Reçu le 9 janvier 2004 ; accepté le 16 janvier 2004

Résumé

Il existe un potentiel considérable pour améliorer aussi bien le diagnostic que l'immunothérapie chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères. Parmi les nouveaux tests diagnostiques, le test d'activation des basophiles paraît intéressant grâce à sa haute spécificité et sensibilité, quoique coûteux et sans valeur prédictive comme paramètre de protection chez le patient sous immunothérapie. La détermination de l'IL10 dans des cultures lymphocytaires stimulées par l'allergène pourrait être plus informative. Une tryptase sérique basale élevée est un facteur de risque de développer une réaction anaphylactique très sévère et donc une indication en faveur d'une immunothérapie prolongée. Les tests diagnostiques avec un mélange des allergènes majeurs recombinés ont une spécificité supérieure à celle des tests avec le venin entier. Les allergènes recombinés modifiés ou les peptides d'épitopes à cellules T ne réagissent pas avec les épitopes B des IgE spécifiques, tandis que leur réactivité avec les cellules T est conservée. Ils peuvent ainsi diminuer les effets secondaires de l'immunothérapie qui reste efficace. Le même effet est obtenu par une prémédication aux antihistamines pendant la phase initiale de ce traitement.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

There is a considerable potential to improve both diagnosis and immunotherapy in patients allergic to hymenoptera venoms. Among available diagnostic procedures, the basophil activation test appears interesting owing to its high specificity and sensitivity. This test is, however, expensive and without predictive value with regard to the protection induced by immunotherapy. Estimation of IL10 in lymphocyte cultures stimulated with the allergen may be more informative in this situation. An elevated basal serum tryptase level is a risk factor for particularly severe anaphylactic reactions and hence an indication for prolonged immunotherapy. Diagnostic tests with a cocktail of the major recombinant venom allergens have superior specificity compared to tests with the whole venom. Recombinant modified allergens or T cell epitope peptides no longer react with B cell epitopes of specific IgE while their reactivity with T cell epitopes is conserved. They will induce fewer side effects but they still be effective for immunotherapy. A reduction of side effects during the initial phase of immunotherapy can also be achieved by pre-medication with antihistamines.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergènes recombinants ; Allergies aux venins d'hyménoptères ; Immunothérapie ; Prémédication aux antihistaminiques ; Tryptase

Keywords : Hymenoptera venom allergy; Immunotherapy; Recombinant allergens; Tryptase; Antihistamine pre-medication

Adresse e-mail : ulrich.mueller@spitalbern.ch (U.R. Müller).

1. Introduction

L'allergie aux venins d'hyménoptères est souvent considérée comme un modèle de l'allergie : les tests diagnostiques seraient fiables et l'immunothérapie aux venins (VIT) sûre et efficace. Cependant, entre 10 et 20 % des individus sans aucun antécédent de réaction généralisée après une piqûre d'hyménoptère présentent des tests diagnostiques positifs [1] et seulement 30 à 50 % de ceux qui ont des tests positifs vont développer une réaction généralisée en cas de nouvelle piqûre [2]. La VIT, surtout au venin d'abeille, provoque des effets secondaires allergiques chez environ 20 à 40 % des patients traités et ne protège que 80–90 % des allergiques à l'abeille, et environ 95 % des allergiques à la guêpe d'une autre réaction généralisée [2,3]. Il reste donc un potentiel d'amélioration considérable aussi bien du diagnostic que de la VIT. Je vais me concentrer sur une sélection de différentes possibilités qui ont été étudiés dernièrement :

- nouveaux tests diagnostiques ;
- allergènes recombinants qui sont prometteurs dans le diagnostique et le traitement ;
- prémédication avec les antihistaminiques pendant l'immunothérapie.

2. Nouveaux tests diagnostiques

Les tests diagnostiques traditionnels comme les tests cutanés et la détermination des IgE spécifiques aux venins ont une sensibilité rétrospective de plus de 90 % s'ils sont effectués entre un mois et un an après une réaction généralisée à une piqûre d'hyménoptère [1]. Cependant, leur spécificité n'est que de 80–90 % et leur valeur prédictive est même inférieure à 50 % (ou moins) chez les patients non traités. Chez les patients sous VIT, ils n'ont aucune valeur pour prévoir la protection induite par ce traitement. Plusieurs tests ont été évalués pour améliorer cette situation (Tableau 1). En somme ni les IgG spécifiques [4], l'immunoblot [5], la libération d'histamine ou le CAST [6,7] ne permettent cette évaluation. Si des tests cellulaires comme le CAST peuvent ajouter quelques pourcentages à la sensibilité chez les allergiques non traités, leur valeur prédictive quant à la protection induite par l'immunothérapie est décevante.

Plus récemment le *test d'activation des basophiles (BAT)* a été introduit [8]. Dans ce test, les leucocytes du patient sont incubés dans une solution de l'allergène et on mesure après par cytométrie en flux l'activation des basophiles indiquée par l'apparition d'un nouveau marqueur à la surface de ces cellules, le CD63 ou le CD203c [8,9]. Dans la première publication [8] une sensibilité et une spécificité de 100 % ont été décrites chez 45 patients avec une histoire de réaction locale sévère ou une réaction allergique généralisée et dix témoins sans histoire de réactions après des piqûres d'hyménoptères. Les résultats publiés depuis confirment une haute sensibilité (entre 85 et 90 %) et une spécificité proche de 100 % [9–12]. Le test n'a cependant pas encore été évalué d'une façon prospective en relation avec une réexposition à une piqûre d'insecte chez des patients non traités. Dans une étude [11] 20 patients sous immunothérapie au venin de guêpe ont été soumis à un test de provocation par piqûre de guêpe. Aucun n'a développé une réaction généralisée, mais tous avaient encore un BAT positif avant la piqûre. Ce test, comme le CAST n'a donc aucune valeur prédictive quant à la protection induite par l'immunothérapie.

Les *cultures lymphocytaires* stimulées par l'allergène montrent des altérations significatives pendant l'immunothérapie, notamment une diminution nette de la prolifération et un déplacement de la réponse immunitaire des cellules T de TH2 vers TH1 ou TH0 indiquée par une diminution de la sécrétion des cytokines IL4, IL5 et IL13 et une augmentation de l'IFN γ [13]. Le cytokine IL10 produit dans des cellules CD4+CD25+ [14,15] paraît responsable de cette régulation de la réponse immunitaire induite par l'immunothérapie et pourrait donc être un marqueur pour juger de son efficacité. Cependant, là aussi, des résultats en relation directe avec un test de provocation manquent encore.

Des *valeurs basales élevées de la tryptase sérique*, marqueur spécifique des mastocytes, indiquent une augmentation du nombre totale des mastocytes dans le corps entier comme par exemple chez des patients avec une mastocytose [16]. Il est bien connu que des patients avec mastocytose et allergie aux piqûres d'hyménoptères souvent présentent des réactions anaphylactiques très sévères [17]. Deux patientes présentant cette association ont développé des réactions anaphylactiques fatales après une piqûre de guêpe quelques ans après l'arrêt d'une VIT [18]. Plus récemment, il a été montré

Tableau 1
Nouveaux tests diagnostiques

Test	description	valeur diagnostique
Immunoblot	Détermination des IgE et IgG/IgG4 spécifiques contre les allergènes séparés par SDS-electrophorèse	Non confirmée comme paramètre prédictif d'efficacité de la VIT dans une grande étude multicentrique
CAST	Détermination des leukotriènes libérés après stimulation des PBMC avec allergène et IL3	Augmentation de la sensibilité par rapport aux tests cutanés et RAST, valeur prédictive avec VIT non confirmée, valeur prédictive sans VIT ??
BAT	Détermination de marqueurs d'activation (CD63, CD203c) sur les basophiles après stimulation avec l'allergène	Haute sensibilité et spécificité, valeur prédictive avec VIT non confirmée, valeur prédictive sans VIT ??
Cultures de lymphocytes	Détermination de la prolifération et de la sécrétion de cytokines (IL4, IL10) après stimulation des lymphocytes avec l'allergène	Diminution prononcée de la prolifération et sécrétion IL4, forte augmentation de la sécrétion IL10 pendant la VIT. Valeur prédictive avec VIT ?
Allergènes recombinés	Détermination des IgE spécifiques contre un mélange des allergènes majeurs	Augmentation de la spécificité vis-à-vis des tests avec le venin entier

Tableau 2

Allergènes recombinants des venins d'hyménoptères [21]

espèce	allergène	poids moléculaire en kD	
<i>Apis mellifera</i> (abeille)	Api m 1	16–20	phospholipase A2
	Api m 2	43	hyaluronidase
	Api m 3	49	acide phosphatase
<i>Vespula vulgaris</i> (guêpe)	Ves v 1	35	phospholipase A1
	Ves v 2	45	hyaluronidase
	Ves v 5	25	antigène 5
<i>Dolichovespula maculata</i> (frelon américain)	Dol m 1	35	phospholipase A1
	Dol m 2	45	hyaluronidase
	Dol m 5	25	antigène 5
<i>Polistes annularis</i>	Pol a 5	25	antigène 5
<i>Solenopsis invicta</i> (fourmi américain)	Sol i 2	30	
	Sol i 3	25	antigène 5
<i>Myrmecia pilosula</i> (fourmi australienne)	Myr p 1	7,5	

qu'un taux élevé de la tryptase basale est observé chez 20–30 % des patients allergiques aux piqûres d'hyménoptères ayant développé une anaphylaxie sévère, mais presque jamais chez ceux atteints de réactions purement cutanées [19,20]. Une tryptase basale élevée est donc un facteur de risque de réactions anaphylactiques sévères et par conséquent en faveur d'une VIT de durée prolongée ou même à vie.

3. Allergènes recombinants

La plupart des allergènes majeurs aussi bien du venin d'abeille que du venin de guêpe sont disponibles aujourd'hui sous forme recombinante. Le Tableau 2 en donne un résumé [21].

Dans les tests diagnostiques ces allergènes recombinants ont une activité allergique comparable à celle des allergènes naturelles, mais il a été montré par des tests d'inhibition du RAST que, contrairement aux allergènes naturels purifiés, ils ne sont pas contaminés avec des traces d'autres allergènes, ce qui est utile pour l'identification des allergènes responsables. De plus la spécificité du RAST avec un mélange des trois allergènes recombinants de l'abeille est nettement supérieure à celle du venin entier (Tableau 3).

Jusqu'à présent les allergènes recombinants des venins d'hyménoptères n'ont pas été utilisés pour l'immunothérapie aux venins chez l'homme. Cependant, leur mise à disposition ouvre plusieurs possibilités prometteuses :

- des tests diagnostiques avec les allergènes recombinants permettent de créer un tableau exact de la sensibilisation d'un patient et ensuite de composer un extrait pour la VIT ne contenant que les allergènes auxquels le patient est sensibilisé [22] ;
- les épitopes à cellules B sont conformationnels et responsables de l'interaction avec les IgE spécifiques qui

provoque la libération des médiateurs de l'allergie immédiate. En remplaçant un acide aminé dans l'épitope des cellules B cette interaction, et par conséquent la réaction allergique, peut être fortement diminuée. Par ailleurs, l'activité de l'épitope à cellules T qui est linéaire est conservée. Cet allergène ne provoquera donc pas d'effets secondaires allergiques, mais son effet immunogène et protecteur sera toujours présent. Le même effet peut être obtenu par la destruction de la structure secondaire et/ou tertiaire de l'allergène recombinant [21,23]. Ces possibilités intéressantes n'ont pas encore été étudiées en clinique ;

- comme conséquence de la recherche sur les allergènes recombinants des venins la VIT aux peptides et aux protéines chimériques a été proposée :
 - les épitopes des cellules T comportent des séquences de quelques dix à 15 acides aminés qui sont reconnues par les cellules T spécifiques des patients allergiques mais non pas par les IgE spécifiques [24]. Dans une étude pilote [25] cinq patients allergiques au venin d'abeille ont été traité pendant deux mois avec un mélange équimolaire des trois peptides d'épitopes des cellules T principales de la phospholipase A2, allergène majeur du venin d'abeille. La dose d'entretien de 100 µg ne provoquait aucune réaction allergique locale

Tableau 3

IgE spécifiques contre le venin d'abeille entier et un mélange recombinant de la phospholipase A2 (PLA), la hyaluronidase (HYA) et le melittin (MEL) chez 86 patients allergiques au venin d'abeille et 20 témoins non allergiques

Population	nombre (%) avec IgE spécifiques contre	
	Venin d'abeille	mélange de PLA, HYA et MEL
Patients <i>n</i> = 86	83 (96)	75 (87)
Témoins <i>n</i> = 20	3 (15)	0 (0)

Tableau 4

Résultats d'un test de provocation après l'immunothérapie avec les peptides d'épitopes à cellules T de la phospholipase A2 (PLA) [25]

Réaction après		
Patient	10 µg de PLA s.c	piqûre d'abeille
1	aucune	locale immédiate
2	aucune	locale immédiate
3	locale immédiate et retardée	locale immédiate
4	aucune	locale immédiate, après 15 minutes érythème de la face, urticaire isolée, angioedème discret de la face
5	locale immédiate	locale immédiate après 25 minutes quelques efflorescences urticariennes, angio-œdème discret des lèvres

Tableau 5

Prémédication avec les antihistaminiques pendant la phase initiale de la VIT : études en double insu contre placebo

Auteur (prémédication)	N° points	venin	protocole	réduction effets secondaires	
				locales	généralisés
Berchtold 1992 (Terfénadine) [29]	52	abeille	rush	oui	oui (U, AE)
Herman 1996 (Cétirizine) [31]	140	abeille	rush	oui	non
Brockow 1997 (Terfénadine) [30]	121	abeille/ guêpe	rush	oui	oui
Reimers 2000 (Féxofénadine) [32]	54	abeille	ultra-rush	oui	oui (U, AE)

U, urticaire ; AE, angio-œdème

Tableau 6

Prémédication avec la terfénadine pendant la phase initiale d'une rush-immunothérapie au venin d'abeille: résultats à long terme [33]

	prémédication avec terfénadine	placebo
Nombre de patients inclus	26	26
N° de patients contrôlés après 3 ans	24	23
Nombre de patients repiqués	20	21
Piqûre accidentelle/provocation	9/11	8/13
Réaction généralisée	0	6

Terfénadine contre placebo : $X^2 = 7,41$; $p < 0,01$

ou généralisée chez ces patients. Un test de provocation avec la phospholipase A2 naturelle purifiée fut toléré sans réaction allergique généralisée, tandis que deux des cinq patients développaient une réaction allergique légère suite à un test de provocation pour une piqûre d'abeille (Tableau 4). La stimulation des cellules T de ces patients par la phospholipase A2 in vitro montrait une réduction importante aussi bien de la prolifération comme de la sécrétion des cytokines TH2 et TH1, indiquant une régulation de la réponse immunitaire dans la direction d'une anergie [26]. Un autre groupe a étudié des peptides linéaires plus longs couvrant la séquence totale des acides aminés de la phospholipase A2 d'une façon expérimentale chez le souris avec des résultats similaires [27] ;

- cependant, la VIT aux peptides d'épitopes des cellules T d'un seul allergène majeur pourrait être insuffisante. Pour cette raison la préparation d'une *protéine chimérique*, consistant en plusieurs fragments linéaires contenant les peptides d'épitope des cellules T principales aussi bien de la phospholipase A2 que de la hyaluronidase et de la mélitine du venin d'abeille a été proposée [28]. Cette protéine chimérique induisait une stimulation forte des cellules lymphocytaires mais ne réagissait pas avec les IgE spécifiques des patients allergiques au venin d'abeille et pourrait donc être plus efficace pour la VIT.

4. Prémédication avec les antihistaminiques

Suite à des effets secondaires allergiques pendant la VIT, surtout avec le venin d'abeille, une prémédication aux antihistaminiques pendant la phase initiale de ce traitement a été analysée (vs) avec placebo dans un nombre d'études contrôlées en double insu (Tableau 5) [29–32]. Toutes ont montré une réduction importante des réactions locales, et trois sur quatre une diminution des réactions allergiques généralisées comme l'urticaire et l'angio-œdème. Les 52 patients d'une de ces études [29] ont été revus trois ans après le début de la VIT et 41 parmi eux réexposés à une piqûre d'abeille (Tableau 6) [33]. Chez les 21 qui faisaient parti du groupe placebo dans la phase initiale de la VIT, six ont développé une réaction généralisée, tandis que les 20 patients ayant reçu des antihistaminiques n'en ont présenté aucune. Il apparaît donc qu'une prémédication avec les antihistaminiques pourrait même augmenter l'effet de la VIT, probablement par une interférence avec les récepteurs H1 sur les cellules T [34].

Références

- [1] Müller U. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, New York: Gustav Fischer; 1990. p. 1–177.
- [2] Ruëff F, Przybilla B, Müller UR, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Allergy 1996;51:216–25.
- [3] Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Allergy 1993;48:37–46.
- [4] Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. Allergy 1989;44:412–8.
- [5] Ollert M, Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Ring J. Ergebnisse einer multizentrischen Studie zur prognostischen Wertigkeit des Immuno-blots bei Hyposensibilisierung mit Insektengiften. Allergo J 2003;12: S71–2.
- [6] Borelli S, Anliker MD, Bucher C, Wüthrich B. CAST-Elisa in der Verlaufskontrolle der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften: Endauswertung einer prospektiven Studie über drei Jahre. Allergo J 2003;12: S69–70.

- [7] Hipler U-C, Bauer A, Schlenvoigt G, Elsner P. Untersuchungen zur Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung mit Hilfe des Zellantigen-stimulationstest (CAST). *Allergologie* 2001;24:9–13.
- [8] Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 1999;30:1166–71.
- [9] Binder M, Fierlbeck G, King TP, Valent P, Bühring H-J. Individual Hymenoptera venom compounds induce up-regulation of the basophil activation marker ectonucleotide pyrophosphatase-phosphodiesterase 3 (CD203c) in sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:160–8.
- [10] Platz JJ, Binder M, Marxer A, Lischka G, Valent P, Bühring H-J. Hymenoptera-Venom-Induced up-regulation of the Basophil Activation Marker Ecto-Nucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 3 in Sensitized Individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:335–42.
- [11] Erdmann SM, Sachs B, Moll-Slowsky S, Merk HF. CD63-Expression der Basophilen in der Diagnostik der Wespengiftallergie und zur Verlaufskontrolle der spezifischen Immuntherapie. *Allergo J* 2003;12: S55–7.
- [12] Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. Basophilen-Aktivierungstest – eine neue Methode bei Hymenopterengiftallergie. *Allergo J* 2003;12:S58–9.
- [13] Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL4 and IL5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995;154:4187–94.
- [14] Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997;27:1131–9.
- [15] Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:1–9.
- [16] Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, et al. Development of a New, More Sensitive Immunoassay for Human Trypsin: Use in Systemic Anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994;14: 190–204.
- [17] Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:11–5.
- [18] Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [19] Ludolph-Hauser D, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentration of mast-cell trypsin and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–2.
- [20] Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum trypsin and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
- [21] Müller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy* 2002;57:570–6.
- [22] Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002;4:718–27.
- [23] Müller U, Dudler T, Schneider T, Cramer R, Fischer H, Skrbic D, et al. Type I skin reactivity to native and recombinant phospholipase A2 from honey bee venom is similar. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:395–402.
- [24] Carballido JM, Carballido-Perrig N, Kägi MK, Meloen RH, Wüthrich B, Heusser CH, et al. T-Cell epitope specificity in human allergic and nonallergic subjects to bee venom Phospholipase A2. *J Immunol* 1993;150:3582–91.
- [25] Müller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blasker T, Blettens F, et al. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:747–54.
- [26] Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL2 and IL15 in vitro. *J Clin Invest* 1996;98:1676–83.
- [27] von Garnier C, Astori M, Kettner A, Dufour N, Heusser C, Corradin G, et al. Allergen-derived long peptide immunotherapy down-regulates specific IgE response and protects from anaphylaxis. *Eur J Immunol* 2000;30:1638–45.
- [28] Karamloo F, Schmid-Grendelmeier P, Kussebi F, Manhart C, Soldatova L, Housley-Markovic Z, et al. Gene recombination of major bee venom allergen fragments comprising the entire T cell epitopes for potential usage in allergen-specific immunotherapy. *Allergo J* 2002; 11:379.
- [29] Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59–65.
- [30] Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458–63.
- [31] Herman D, Melac M. Effect of pretreatment with cetirizine on side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1996;51(Suppl 31):68.
- [32] Reimers AR, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55:484–8.
- [33] Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81–6.
- [34] Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OAR, Malolepszy J, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001;413: 420–5.