

Mise au point

L'allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant*

C. Ponvert, J. Paupe, P. Scheinmann

Service de pneumologie et allergologie infantiles, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

(Reçu le 9 juin 2000 ; accepté le 2 août 2000)

Résumé

Les consultations pour réactions locales ou généralisées aux piqûres d'hyménoptères sont fréquentes en allergologie pédiatrique. Toutefois, l'allergie aux venins d'hyménoptères pose moins de problèmes chez l'enfant que chez l'adulte puisque : 1) même en l'absence de désensibilisation, le risque de récurrence, notamment sévère, est nettement plus faible que chez l'adulte ; 2) les principaux facteurs de sévérité des réactions aux (re)piqûres sont généralement absents ; 3) les critères d'efficacité de la désensibilisation sont plus fréquemment rencontrés et plus significatifs que chez l'adulte ; 4) la désensibilisation semble être plus efficace que chez l'adulte, en termes de diminution de la fréquence et de la sévérité des récurrences, lors des repiqûres accidentelles. Toutefois, il existe des exceptions qui incitent à la prudence : d'une part, en l'absence de désensibilisation, le risque de récurrence sévère n'est pas nul, même s'il est nettement plus faible que chez l'adulte et, d'autre part, il existe un faible pourcentage d'enfants chez lesquels la désensibilisation est mal tolérée et/ou peu efficace, pour des raisons qui restent obscures. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

hyménoptères / allergie / enfant

Summary – Hymenoptera venom allergy in children.

Numerous children consult allergists for large local and generalized reactions induced by hymenoptera stings. However, indications of venom immunotherapy are more restrictive than in adults: in fact, although exposure is probably more important in children than in adults, severe reactions to hymenoptera venoms are less frequent than in adults, and fatalities are very infrequent. Moreover, even in non-hyposensitized children, relapses to ongoing stings are significantly less frequent than in adults, and worsening reactions are infrequent. The moderate frequency and severity of initial reactions and relapses to hymenoptera stings and re-stings in children probably result from the absence of risk factors, such as chronic cardiovascular and/or cardiopulmonary disease, and beta blocker therapy, which are more frequently reported in adults. Finally, efficacy parameters, such as tolerance of maintenance injections, decreased skin test reactivity and/or serum specific IgE levels, increased serum specific IgG levels, and tolerance to field re-stings, are more frequently reported in children than in adults, making easier the decision to stop venom immunotherapy. However, in borderline cases, one may consider associated risk factors, such as a high degree of exposure, atopy and male sex. Finally, poor tolerance and/or lack of efficacy of venom immunotherapy have been reported in a limited number of children. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

hymenoptera / venom allergy / child

* Compte rendu de la conférence faite lors de la 3^e réunion d'actualités en allergologie pédiatrique, Paris, le 17 Juin 2000.

Les hyménoptères aculéates (porte-aiguillon) comprennent les apidés (abeilles et bourdons) et les vespidés (guêpes et frelons). Les espèces de vespidés les plus répandues dans nos contrées sont les guêpes *Vespula germanica* (nord de l'Europe) et polistes (Europe du Sud, Maghreb), et le frelon *Vespa crabo* ; les espèces d'apidés les plus répandues sont l'abeille mellifère (*Apis mellifera*) et le bourdon *Bombus terrestris*. Les formicidés appartiennent aussi à l'ordre des hyménoptères aculéates et, dans certaines régions du monde (nord de l'Amérique du Sud, Amérique Centrale, sud des États-Unis), certains d'entre eux, tels *Solenopsis* (*fire ants* ou mouches de feu), posent des problèmes identiques à ceux posés par les apidés et les vespidés.

L'appareil venimeux de ces insectes, qui n'existe que chez les femelles, est situé à l'extrémité de l'abdomen, et comporte des glandes sécrétrices se déversant dans un sac à venin, lui-même relié à un gorgéret dans lequel se trouvent deux dards mobiles ; les dards des apidés sont rigides et barbelés, et restent souvent au point de piqûre, alors que les dards des vespidés sont plus souples et lisses. La quantité moyenne de venin injectée lors de la piqûre est de l'ordre de 25 à 30 µg, mais varie avec l'âge de l'insecte et avec le degré de réplétion du sac à venin.

Les venins d'hyménoptères contiennent de nombreuses substances vasoactives et pro-inflammatoires, diversement associées, tant quantitativement que qualitativement, selon les venins en cause. Ils contiennent aussi des protéines antigéniques, capables d'induire la production d'IgE spécifiques, et donc de se comporter comme des allergènes : les allergènes majeurs des

venins d'apidés sont la phospholipase A₂, la mellitine et la hyaluronidase. Ceux des venins de vespidés sont l'antigène 5 et, dans une moindre mesure, la phospholipase A₂ et la hyaluronidase. La phospholipase A₂ et la hyaluronidase des apidés et des vespidés ne sont pas identiques, et il existe peu d'allergénicité croisée entre les venins de ces deux familles d'hyménoptères.

L'ALLERGIE AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES : NOTIONS GÉNÉRALES

Classification des réactions aux venins d'hyménoptères

On distingue les réactions allergiques et les réactions toxiques.

Les réactions allergiques peuvent être localisées au point de piqûre, toucher un organe cible situé à distance du point de piqûre ou être plus ou moins généralisées. Selon leur nature et leur sévérité, elles sont classées en stades (*tableau I*). Les réactions allergiques sévères aux venins d'hyménoptères (stades 3 et 4 de cette classification) représentent un problème préoccupant, puisqu'elles viennent au deuxième rang des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères (15 à 25 %), après les aliments (35 à 45 %) et au même rang que les médicaments.

Ces réactions allergiques doivent être distinguées des réactions toxiques, liées aux substances vasoactives et pro-inflammatoires des venins :

– les réactions toxiques locales sont caractérisées par une réaction inflammatoire plus ou moins importante et durable, au point de piqûre. Elles peuvent

Tableau I. Classification des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères.

Réaction (nature et sévérité)	Stades	Manifestations cliniques
1. Réaction locale normale	–	Lésion érythématopapuleuse et oedémateuse rapidement régressive
2. Réaction locorégionale	–	Œdème et inflammation importants (≥ 2 articulations) et persistants
3. Réaction générale légère	1	Urticaire/angioœdème généralisés, s'accompagnant éventuellement d'une sensation de malaise et/ou d'anxiété
4. Réaction générale forte	2	Un ou plusieurs symptômes du stade 1, associés à au moins deux des symptômes suivants : sensation d'oppression thoracique, troubles digestifs, vertiges
5. Réaction générale grave	3	Un ou plusieurs symptômes du stade 2, associés à au moins deux des symptômes suivants : œdème laryngé, asthme, confusion ou impression de mort
6. Choc anaphylactique	4	Un ou plusieurs symptômes du stade 3, associés à au moins deux des symptômes suivants : cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance, syncope, incontinence
7. Réactions retardées	–	Tous les signes rappelant la maladie sérique, formes neuroencéphaliques, etc.

être sévères lorsqu'elles se produisent à proximité de certaines localisations (le larynx, par exemple) ;

– les réactions toxiques généralisées se distinguent en général aisément des réactions allergiques : elles associent, de façon plus ou moins complète, des troubles digestifs (nausées, vomissements) et neurologiques (céphalées, convulsions, coma), et de la fièvre. Toutefois, certaines d'entre elles s'accompagnent d'urticaire et/ou d'angioœdème, qui peuvent faire évoquer une réaction allergique. Les réactions toxiques généralisées surviennent chez des patients piqués simultanément par un grand nombre d'hyménoptères, a fortiori lorsque certaines piqûres sont effectuées accidentellement par voie intravasculaire ; toutefois, chez le très jeune enfant, ces réactions peuvent survenir pour un nombre limité de piqûres.

Bilan allergologique

Il comporte un interrogatoire minutieux, des tests cutanés à lecture immédiate, effectués avec les venins d'hyménoptères, et des dosages des IgE sériques spécifiques (CAP-Rast).

L'interrogatoire cherche à préciser :

- la nature et la sévérité des réactions (voir plus loin) ;
- l'espèce de l'insecte piqueur, sur la base de son aspect morphologique, de la rétention du dard au point de piqûre (abeille en général), de la période de l'année (les apidés prédominant au printemps et au début de l'été, et les vespides à la fin de l'été et en automne) et de l'environnement (région apicole en faveur d'une piqûre d'abeille, bord de mer en faveur d'une piqûre de guêpe, etc.). Toutefois, dans au moins 50 % des cas, l'insecte piqueur n'a pas été identifié ou la réponse fournie est erronée ;
- la notion de sensibilisation antérieure, nécessaire pour développer une allergie (piqûres antérieures, consommation de miel artisanal), qui est retrouvée seulement dans moins de 50 % des cas ;
- des facteurs de risque particuliers (âge et antécédents cardiovasculaires ou cardiopulmonaires, degré d'exposition, atopie), à prendre en compte dans l'indication de la désensibilisation.

La méthodologie des tests cutanés à lecture immédiate varie selon les équipes, mais la plupart effectuent des prick-tests (1 à 100 µg de venin/mL), suivis par des intradermoréactions à concentrations croissantes (0,0001 à 1 µg/mL). La sensibilité (80 à 95 %

et la spécificité (90 à 95 %) des tests cutanés sont supérieures à la sensibilité (50 à 95 %) et la spécificité (75 à 85 %) des CAP-Rast. De plus, les réponses aux tests cutanés sont mieux corrélées avec la sévérité de la réaction initiale et avec le risque de récurrence que les CAP-Rast.

Il n'existe aucune corrélation entre les résultats des dosages des IgG et IgG4 spécifiques des venins d'hyménoptères et le caractère allergique ou non des réactions, non plus qu'avec leur sévérité. Les dosages de ces classes et sous-classes d'anticorps spécifiques ne présentent donc aucun intérêt diagnostique, mais ils sont effectués par certaines équipes comme élément d'appréciation de l'efficacité de la désensibilisation (voir plus loin).

Traitement et prévention

Lorsque le dard est resté en place, il doit être enlevé rapidement, mais précautionneusement, sans presser le sac à venin. L'efficacité de l'aspivenin n'est pas établie.

Le traitement médicamenteux doit être adapté à la sévérité de la réaction : antihistaminiques seuls ou associés à des corticoïdes en cas de réaction sans signe de sévérité importante, bronchodilatateurs en cas de bronchospasme, adrénaline injectable en cas de symptômes cardiovasculaires. Une surveillance de 24 à 48 heures, en milieu hospitalier, est absolument nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères (risque de choc en deux temps).

- La prévention générale des récurrences repose sur :
- des mesures générales de bon sens : éviter de marcher pieds nus, proscrire les parfums et cosmétiques, ainsi que les vêtements de couleur vive et de laine, stocker les ordures de façon adéquate, faire détruire les nids d'hyménoptères (par les sapeurs-pompiers), etc. ;
 - en l'absence de désensibilisation : port permanent d'une trousse de première urgence, dont le contenu doit être adapté à la sévérité potentielle des récurrences, sur la base de celle de la réaction initiale ;
 - enfin, la désensibilisation : ses indications doivent être discutées en fonction de la nature et de la sévérité de la réaction initiale, des résultats du bilan allergologique et des éventuels facteurs de risque associés (cf. plus loin).

Tableau II. Indications et contre-indications de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

<i>Nature et sévérité de la réaction</i>	<i>Bilan allergologique (tests cutanés ± Rast)</i>	<i>Indication</i>
Généralisée sévère (stades 3 et 4)	Négatif Positif	Non Oui
Généralisée bénigne ou modérée (stades 1 et 2)	Négatif Positif	Non Non en principe, sauf si facteurs de risque associés
Locale importante	Négatif Positif	Non Non
Atypique (retardée notamment)	Négatif Positif	Non Non

La désensibilisation

Elle est destinée à diminuer le risque de récurrences, et leur sévérité, et à rassurer le patient et son entourage.

Ses indications sont déterminées par :

- la nature et la sévérité de la réaction initiale, le risque de récurrence, lors d'une repiquure par le même hyménoptère, augmentant, tant en termes de fréquence que de sévérité, avec la sévérité de la réaction initiale ;
- les résultats du bilan allergologique, le risque de récurrence augmentant, là encore, tant en termes de fréquence que de sévérité, avec le degré de positivité des tests cutanés et des Rast ;
- les facteurs de risque associés : les patients âgés et/ou ayant des antécédents de maladies chroniques cardiovasculaires ou cardiopulmonaires sont de bons candidats à la désensibilisation, toutes les études montrant clairement que la fréquence et la sévérité des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères sont particulièrement élevées chez ces patients.

Le risque de repiquures accidentelles, liées à une activité professionnelle ou non (apiculteurs, agriculteurs, forestiers, etc.) doit également être pris en compte. En effet, selon les études, 14 à 42 % des apiculteurs ayant des tests cutanés et/ou des Rast positifs au venin d'abeille présentent des réactions généralisées plus ou moins sévères aux piqûres d'abeille, contre seulement 1 à 3 % des individus de la population générale.

Enfin, selon certains auteurs, l'atopie et le sexe masculin pourraient représenter des facteurs de risque d'allergie aux venins d'hyménoptères, tant chez l'enfant que chez l'adulte, mais cette notion est controversée.

Les indications de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères sont indiquées dans le *tableau II*.

Les méthodes de désensibilisation aux venins d'hyménoptères varient selon les équipes, mais la plupart recourent à une désensibilisation initiale accélérée ou hyperaccélérée, qui permet d'atteindre rapidement la dose d'entretien (100 µg de venin, le plus souvent). Les injections d'entretien sont ensuite effectuées de façon très régulière, à raison d'une toutes les quatre à six semaines, pendant plusieurs années.

En pratique courante, l'appréciation de l'efficacité de la désensibilisation repose sur l'association la plus complète possible de divers paramètres :

- une bonne tolérance des injections d'entretien : selon Muller, le risque de récurrence, lors d'une repiquure fortuite après l'arrêt de la désensibilisation, ne dépasse pas 5 à 6 % lorsque les injections d'entretien ont été bien tolérées, mais atteint 35 à 40 % lorsqu'elles ont été mal tolérées ;
- la bonne tolérance des repiquures accidentelles par le même hyménoptère, en cours de désensibilisation ;
- la négativation de la réactivité cutanée : une franche diminution des réponses aux tests cutanés à lecture immédiate est couramment observée chez les patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères, mais la négativation des tests cutanés est plus rare, notamment chez les patients désensibilisés au venin d'abeille. Toutefois, lorsqu'elle existe, la négativation des tests cutanés est un très bon critère d'efficacité, avec un taux de récurrence pratiquement nul ;
- la diminution du taux des IgE sériques spécifiques et l'augmentation des taux des IgG et IgG4 spéci-

fiques : elles sont couramment observées pendant les premières années de la désensibilisation et sont assez bien corrélées avec les autres critères d'efficacité, notamment lors des désensibilisations aux venins de guêpe.

La décision d'arrêter la désensibilisation repose sur une association plus ou moins complète des critères suivants :

- les critères d'efficacité (cf. supra) ;
- une durée suffisamment longue de la désensibilisation, au minimum trois ans et, le plus souvent, de quatre à cinq ans ; en effet, le taux de récurrence, lors de repiquures fortuites, est de l'ordre de 10 à 15 % lorsque la désensibilisation a été interrompue avant la fin de la deuxième année, et ne dépasse pas 3 à 5 % lorsque la désensibilisation a été poursuivie pendant au moins trois à cinq ans ;
- une importante quantité cumulée de venin injectée (plusieurs milliers de microgrammes).

Si la (quasi-) totalité de ces critères ne sont pas retrouvés, la désensibilisation doit être poursuivie, éventuellement en augmentant les doses de venin injectées, comme c'est notamment le cas chez certains apiculteurs.

ASPECTS PARTICULIERS DE L'ALLERGIE AUX HYMÉNOPTÈRES CHEZ L'ENFANT

L'allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant se distingue de celle de l'adulte par de nombreux aspects :

Fréquence et sévérité

Chez l'enfant d'âge scolaire, la fréquence des réactions généralisées initiales, tous stades de sévérité confondus, varie entre 0,15 et 0,8 % pour l'abeille, mais n'est pas bien connue pour la guêpe ; elle est donc significativement plus faible que chez l'adulte (0,5 à 8 %, apidés et vespides confondus). Cette faible fréquence ne résulte pas d'une exposition réduite, les études épidémiologiques montrant bien que le risque de piqûres d'hyménoptères est au moins égal, sinon plus élevé, chez l'enfant que chez l'adulte.

Par ailleurs, on estime que moins de 15 à 20 % des réactions allergiques initiales de l'enfant sont des réactions sévères (stades 3 et 4 de la classification

internationale), contre 25 à 80 % chez l'adulte, la fréquence de ces réactions augmentant avec l'âge. De plus, la mortalité par anaphylaxie aux venins d'hyménoptères est particulièrement faible chez l'enfant et l'adolescent (inférieure ou égale à deux décès par an aux États-Unis) et, là encore, augmente avec l'âge (quatre à dix décès chez les adultes de moins de 40 ans et 14 à 18 décès dans les tranches d'âge supérieures). Cette faible sévérité des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères chez les enfants est probablement liée à leur intégrité physiologique, et à l'absence habituelle de maladies chroniques sévères (cardiovasculaires et cardiopulmonaires, notamment) et de traitements au long cours (antihypertenseurs en particulier).

Enfin, la fréquence et la sévérité des récurrences sont significativement plus faibles chez l'enfant que chez l'adulte : tous âges confondus, et en l'absence de désensibilisation, la fréquence des récurrences est comprise entre 50 et 60 % pour les réactions généralisées initiales bénignes et entre 80 et 90 % pour les réactions généralisées initiales sévères. De même, la sévérité des récurrences augmente avec la sévérité de la réaction initiale, la majorité des récurrences sévères se produisant chez les patients ayant présenté une réaction initiale sévère. Par comparaison, chez l'enfant, le taux de récurrence ne dépasse pas 30 % pour les réactions initiales généralisées bénignes et 50 à 60 % pour les réactions initiales généralisées sévères.

La faible fréquence et la sévérité réduite des récurrences chez l'enfant résultent, de toute évidence, de la fréquence et de la sévérité faibles des réactions allergiques initiales, évoquées plus haut.

Désensibilisation

Sur la base des notions déjà évoquées, les indications de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant sont beaucoup moins nombreuses que chez l'adulte. Les études effectuées dans des services accueillant à la fois des enfants et des adultes montrent que moins de 20 à 25 % des patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères sont des enfants.

Par ailleurs, quelle que soit la méthode de désensibilisation (hyperaccélérée, accélérée, semi-accélérée), la tolérance des injections de venin est nettement meilleure chez l'enfant que chez l'adulte : la

fréquence des réactions systémiques de toutes sévérités varie entre 6 et 28 % chez l'enfant, contre 10 à 40 % chez l'adulte, et 30 à 50 % de ces réactions sont sévères chez l'adulte, contre seulement 13 à 30 % chez l'enfant.

Les autres critères d'efficacité de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères sont retrouvés plus fréquemment et de façon plus significative chez les enfants que chez les adultes :

- la négativation des tests cutanés est retrouvée, selon les données de la littérature, chez 20 à 45 % des enfants désensibilisés, contre 20 % en moyenne des adultes, même si quelques rares études rapportent des taux de négativation pouvant aller jusqu'à 70 % chez l'adulte. Dans notre expérience, les négativations des tests cutanés après quatre à cinq ans de désensibilisation sont rares (10 %), alors qu'une franche diminution de la réactivité cutanée, d'au moins deux concentrations, est retrouvée en intradermoréaction, dès la deuxième année de désensibilisation, chez 25 % des enfants au moins ;
- la diminution du taux des IgE spécifiques et l'augmentation du taux des IgG4 spécifiques sont généralement plus marquées chez les enfants que chez les adultes ;
- la fréquence des récurrences, lors de repiquères accidentelles ou provoquées, en cours de désensibilisation ou après son arrêt, est pratiquement nulle chez l'enfant, alors qu'elle varie entre 3 et 23 % chez l'adulte, en fonction de la sévérité de la réaction initiale. Dans notre expérience, 20 % environ des enfants désensibilisés ont été repiqués à une ou plusieurs reprises, apparemment par le même insecte que celui à l'origine de la réaction initiale, et ont parfaitement toléré cette (ces) repiquère(s).

Compte tenu de ces diverses notions, la décision d'arrêter la désensibilisation aux venins d'hyménoptères est plus facile à prendre chez l'enfant que chez l'adulte. En ce qui nous concerne, nous arrêtons la désensibilisation lorsque, après quatre ans et demi à cinq ans d'entretien (généralement à 100 µg par injection), toutes les quatre semaines pendant les 18 premiers mois, puis toutes les cinq semaines pendant les 18 mois suivants et, enfin, toutes les six semaines, les paramètres suivants sont retrouvés :

- une importante diminution de la réactivité cutanée (supérieure ou égale à deux dilutions), ou mieux, une négativation des tests cutanés ;

- une nette diminution du taux des IgE spécifiques, tout en sachant que ce taux peut remonter très lentement à partir de la troisième ou quatrième année de désensibilisation ;

- une bonne tolérance des injections d'entretien ;
- une bonne tolérance des éventuelles repiquères accidentelles pendant la période d'entretien.

Nous portons moins d'attention à l'augmentation du taux des IgG4 spécifiques, qui est très variable d'un enfant à un autre et est influencé par le taux de départ, d'autant qu'il est courant d'observer une diminution du taux de ces anticorps après la troisième ou quatrième année de désensibilisation.

Les parents sont informés du caractère possiblement transitoire de la protection conférée, et les enfants sont revus ultérieurement tous les deux à trois ans pour des bilans de contrôle. Lorsque la désensibilisation est arrêtée à la demande des parents ou des enfants, alors que les critères d'efficacité ne sont pas parfaitement remplis, un traitement antihistaminique et une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline injectable sont prescrits pour la période à risque ; là encore, un suivi régulier de ces enfants, à raison d'une visite de contrôle tous les 12 à 18 mois, est effectué.

CONCLUSIONS

L'allergie aux venins d'hyménoptères pose moins de problèmes chez l'enfant que chez l'adulte puisque :

- même en l'absence de désensibilisation, le risque de récurrence, notamment sévère, est nettement plus faible que chez l'adulte ;
- les principaux facteurs de sévérité des réactions aux (re)piquères (maladies chroniques cardiovasculaires et/ou bronchopulmonaires, traitements au long cours par les antihypertenseurs) sont généralement absents ;
- les critères d'efficacité de la désensibilisation sont plus fréquemment rencontrés et plus significatifs que chez l'adulte ;
- la désensibilisation semble être plus efficace que chez l'adulte, en termes de diminution de la fréquence et de la sévérité des récurrences, lors des repiquères accidentelles.

Toutefois, il existe des exceptions qui incitent à la prudence :

- en l'absence de désensibilisation, le risque de récurrence sévère n'est pas nul, même s'il est nettement plus faible que chez l'adulte ;
- il existe un faible pourcentage d'enfants chez lesquels la désensibilisation est mal tolérée et/ou peu efficace, pour des raisons qui restent obscures.

POUR EN SAVOIR PLUS

Müller U, Mosbech CH. Position paper: immunotherapy with hymenoptera venom. *Allergy* 1993 ; 48 Suppl 14 : 37-46.

Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1070-7.

Rancé F, Adrover-Lévy L, Juchet F, Brémont F, Dutau G. Désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Fr Allergol* 1994 ; 34 : 137-40.

Schuberth KC, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Valentine MD. Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 126.

Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft 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.