



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Évaluation des sensibilisations croisées aux venins d'hyménoptères et composants

Evaluation of crossed-reactivity of hymenoptera venoms and their components

C. Lambert ^{a,*}, J. Vitte ^b, A. Sarrat ^c, C. Dzviga ^a le Groupe de travail des insectes piqueurs¹
Réseau des biologistes de l'allergie des centres hospitaliers « AllergoBioNet »

^a Unité d'allergologie, CNRS UMR5307 laboratoire Georges-Friedel (LGF), CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^b Laboratoire d'immunologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

^c Laboratoire d'immunologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

Résumé

Nous avons entrepris une étude rétrospective des 1314 tests aux venins et composants de 10 laboratoires en France. Les résultats montrent que le test pour *P. dominulus* (i77) était plus sensible que le test *Polistes* spp. (i4). Seulement 10 % de patients sensibilisés à 2 guêpes semblaient reconnaître des allergènes identiques. Une valeur pour Ves v5 bien supérieure que pour *Vespula* doit faire suspecter Pol d5 et inversement. Près de 25 % des tests dans le Nord de la France étaient positifs pour *Polistes* spp. mais une réaction croisée avec *Vespula* est probable. Les sensibilisations à Ves v1 ou Api m1 étaient bien corrélées au venin entier respectif. Api m1 n'expliquait que la moitié des sensibilisations au venin d'abeille. Les doubles sensibilisations guêpe et abeille étaient rarement corrélées. Les rares cas où une sensibilisation aux carbohydrates excédait celle à un venin, une sensibilisation plus forte existait pour un autre venin.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Venins abeilles ; Guêpes ; Composants ; IgE

Abstract

We carried out a retrospective study on 1314 sIgE tests for venoms and their components done in 10 laboratories in France. The results showed that the test for *P. dominulus* (i77) is more sensitive than the test for *Polistes* spp. Only 10% of the patients sensitized to two wasps were found to recognize identical allergens. Some patients who had higher sIgE to Ves v5 compared to *Vespula* spp. frequently had even higher sIgE to Pol d5, and vice versa. Nearly 25% of the sIgE tests in Northern France were positive for *Polistes* spp., but cross-reactivity to *Vespula* is likely in these cases. Sensitization to Ves v1 or Api m1 was highly correlated to whole honey bee venom sensitization in both cases. Double sensitizations to wasp and bee venom were poorly correlated. In the rare cases where sensitization to carbohydrates exceeded that to a venom, an even higher sensitivity to a different venom was observed.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Hymenoptera venoms; Bees; Wasps; Components; Cross-reactivity; IgE assays

1. Abréviations

IgE immunoglobuline E
sIgE IgE spécifiques

U/L unité arbitraire par litre

CCD déterminants carbohydrate produisant des réactivités croisées

La détection d'IgE spécifiques est un élément essentiel dans le diagnostic des allergies aux venins d'hyménoptères. Les recommandations européennes et américaines considèrent les dosages d'IgE spécifiques comme partie entière du diagnostic et des critères de décision de l'immunothérapie. Mais ces

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claudelambert@chu-st-etienne.fr (C. Lambert).

¹ Groupe de travail Société française d'allergologie et Anaforcal (Président Bruno Girodet CH Saint-Luc, Lyon).

dosages ne sont indiqués que dans le cadre de la démarche diagnostique clinique actuellement recommandée, c'est-à-dire uniquement pour des réactions systémiques avec indication potentielle d'immunothérapie.

Les hyménoptères représentent une très large famille d'insectes à 2 paires d'ailes. Nous limitons notre étude aux deux principales familles d'Aculéates responsables d'accidents allergiques systémiques : les Vespidae (guêpes) qui comprennent les sous-familles Vespinae ou guêpe commune (*yellow jacket*) et Polistinae (*Paper wasp*), et les Apidae (abeilles sociales). Les espèces les plus fréquentes en Europe sont les guêpes *Vespula vulgaris*, *Polistes dominulus* et l'Abeille domestique, *Apis mellifera*.

Une réactivité immédiate des tests cutanés signe une sensibilisation impliquant des IgE (IgE) mais les tests peuvent être faussement négatifs. La sensibilisation peut être confirmée et mieux quantifiée par le dosage sérique des IgE spécifiques (sIgE) d'allergènes par des méthodes immunochimiques très sensibles et bien standardisées qui ont avantageusement remplacé les méthodes radio-actives historiques (anciens « RAST » et autres marques). Les sensibilité et spécificité biologiques des dosages relèvent de ses performances biotechnologiques et font l'objet de grandes précautions techniques. Les démarches d'accréditation des laboratoires [1] montrent leur fiabilité dans un même laboratoire, entre laboratoires et dans le temps, ce qui offre un outil objectif appréciable pour le suivi du patient. On distingue les performances biologiques des performances diagnostiques (spécificité et sensibilité) qui, elles, dépendent des critères de définition d'une allergie clinique parfois difficiles à établir de façon certaine [2].

Le dosage de routine de sIgE a une très bonne sensibilité biologique (limite de détection basse) et complète les tests cutanés de par son caractère quantitatif et reproductible. La spécificité biologique des tests est garantie par les constructeurs mais l'origine et la composition des préparations allergéniques testés peuvent varier d'un fournisseur à l'autre et d'un lot à l'autre malgré les tentatives de standardisation des préparations. La spécificité de la reconnaissance allergénique (immunologique) est également altérée du fait de la forte glycosylation des constituants naturels des venins dont les déterminants carbohydrate (CCD) sont proches des CCD végétaux [3]. De plus, il existe des possibles réactions croisées liées aux fortes homologues entre composants selon le degré de proximité phylogénique des hyménoptères.

Cependant, les venins, comme tous les autres allergènes, sont des mélanges dont plusieurs composants ont été identifiés. Parmi eux, les phospholipase A1 pour les guêpes (*Ves v1* ; *Pol d1*) ou B pour les abeilles (*Api m1*) ; la hyaluronidase- (*Ves v2*, *Api m2*), la mellitine (*Api m4*), les antigènes du groupe 5 (*Ves v5*, *Pol d5*) et d'autres protéases (*Api m6*) ou protéines riches en carbohydrates (*Api m10*) [4-8]. Certains de ces composants sont depuis peu disponibles pour des tests en routine, généralement sous forme recombinante (par manipulation génétique de lignée cellulaire d'insecte Sf9) et donc non glycosylés.

Le but de cette étude était d'analyser les associations de sensibilisations biologiques à divers venins et leurs composants

disponibles. Nous avons pour cela collecté les données de bilans pratiqués à visée diagnostique par 10 laboratoires répartis en France (Angers, Bordeaux, Lille, Lyon CHU, Lyon Biomnis, Marseille, Paris (Bichat), Reims, Saint-Étienne et Toulouse), tous utilisant une même technique. Cette étude s'est focalisée sur les aspects immunologiques, en l'absence de données cliniques.

2. Matériel et méthode

Il a été sélectionné de façon rétrospective 1314 dossiers de prescription de routine de dosages d'IgE pour au moins deux venins et/ou composants, entre 2008 et 2011. Il s'agissait de 805 (61,3 %) hommes et 509 femmes en grande majorité adultes (âge médian 45,3 ans, de 1 à 85 ans).

Les sIgE ont été testées pour le venin complet de *Vespula* spp. (i3), et/ou *Polistes* spp. (i4) d'Amérique du nord, *P. dominulus* (i77) d'Europe, d'Abeille (i1) et des composants *Ves v5* (i209), *Pol d5* (i210), *Ves v1* (i211), *Api m1* et CCD de Bromeline (o214 ou k202). Tous les laboratoires utilisaient la même méthode par immunofluorescence (ImmunoCAP® Phadia/ThermoFisher Scientific, Suède) et suivaient les programmes d'Assurance Qualité (Quality Club). Les niveaux de sIgE sont exprimés en unité arbitraire (kU_A/L) et considérés comme biologiquement positifs à partir de 0,10 kU_A/L . Le dosage est linéaire pour les valeurs entre 0,10 et 100 kU_A/L . Les données sont exprimées en moyenne \pm une écart-type. Les tests statistiques ont été pratiqués sur feuille Excel (tests de Student, χ^2 , coefficient de détermination r^2). L'étude est conforme à la Loi de Bioéthique en vigueur en France et a été approuvée par le comité d'éthique de Reims.

3. Résultats

Les tests étaient positifs à hauteur de 85 % pour le venin de *Vespula*, 61 % pour la *Polistes* spp. (avec un net gradient nord-sud de 25,4 % à Lille à 80 % à Toulouse) et 60 % pour le venin d'Abeille. Les tests étaient toujours plus fréquemment positifs chez les hommes : venin de *Vespula* 88 % chez les hommes, 81 % chez les femmes et d'Abeilles 64 et 51 % respectivement (Tableau 1). Les personnes sensibilisées à *Vespula* étaient significativement plus âgées ($50 \pm 17,6$ versus $42,2 \pm 21$ ans, tests Student $p < 0,0001$) ce qui n'était pas retrouvé pour les autres venins (ex. : abeille $46 \pm 18,5$ versus $48,5 \pm 19,4$ ans).

Pour les guêpes polistes, les tests avec le venin *P. dominulus* étaient plus fréquemment positifs (79,7 % des patients testés en double) que pour les venins *Polistes* spp. (72 % ; test $\chi^2 p < 0,0001$). Certes, les 9,2 % des tests négatifs pour *Polistes* spp. mais positifs pour *P. dominulus*, étaient à des taux très bas $0,18 \pm 0,10$ mais confirmés par des sensibilisations à *Pol d5* ($1,8 \pm 1,8 kU_A/L$ sur 7 tests). Cependant, ces patients étaient aussi souvent sensibilisés à *Vespula* et à des taux plus élevés ($1,65 \pm 3,2 kU_A/L$ sur 18 tests effectués) et à *Ves v5* ($8,3 \pm 10,3 kU_A/L$ sur 7 tests effectués). Mais globalement, les taux de sIgE pour *P. dominulus* étaient plus élevés ($4,2 \pm 11,0 kU_A/L$) que pour *Polistes* spp. ($3,6 \pm 10,4 kU_A/L$) dans le sous-groupe qui a eu les deux tests simultanément.

Tableau 1

Le tableau rapporte les valeurs brutes des nombres de tests totaux, fréquence des positifs avec comparaison entre hommes et femmes âges moyens respectifs et taux global des sIgE chez tous les patients positifs, par spécificités.

	Vespula	Ves v1	Ves v5	Poliste	Domin	Pol d5	<i>Apis mellifera</i>	Api m1	CCD
Nombre de test	1100	107	597	892	321	407	722	327	321
% male	62%	63%	64%	60%	61%	63%	63%	61%	63%
% pos chez H	88 %	79 %	88 %	66 %	81 %	84 %	64 %	38 %	40 %
% pos chez F	81%	76%	76%	52%	71%	68%	51%	29%	33%
Test Chi ²	0,0031	0,698	0,0002	0,0000	0,049	0,0003	0,0006	0,094	0,210
Âge en neg	42,2 ± 21	44,0 ± 20,1	43,3 ± 18,6	47,0 ± 20,4	44,0 ± 21,3	43,6 ± 18,2	48,5 ± 19,4	46,2 ± 17,8	50,0 ± 18,2
Âge en pos	50,0 ± 17,6	50,0 ± 16,1	50,0 ± 17,3	49,0 ± 18,0	50,0 ± 18,1	49,5 ± 17,1	46,0 ± 18,5	44,0 ± 18,3	40,5 ± 18,9
Tests Student <i>t</i>	0,000	0,076	0,045	0,051	0,213	0,430	0,314	0,452	0,0004
sIgE quand pos	6,8 ± 13,6	6,8 ± 14,4	10,9 ± 17,2	3,8 ± 17,7	3,5 ± 9,8	8,9 ± 17,4	5,7 ± 11,6	5,1 ± 12,2	2,1 ± 4,9

pos : positif ; neg : négatif ; sIgE : immunoglobulines E spécifiques.

Les dosages d'IgE vis-à-vis des composants recombinants étaient positifs chez 500 des 597 tests (83,4 %) pour Ves v5 ; 318/407 (78 %) pour Pol d5 ; 83/107 (77,6 %) pour Ves v1 ; 113/327 (34,6 %) pour Api m1.

Au sein de la famille Vespinae, les sensibilisations aux venins de guêpes *Vespula* et *Polistes* étaient associées chez 463 (58,2 %) des 796 tests pour les extraits complets des deux venins. Mais les valeurs respectives des sIgE avaient une distribution très hétérogène, sans corrélation entre elles, suggérant que les doubles sensibilisations correspondaient à des allergènes différents. En effet, 209 (26,3 %) patients étaient sensibilisés seulement à la *Vespula* et 14 (1,8 %) seulement à la *Poliste*. En général, chez chaque patient, les sensibilisations étaient plus fréquentes et plus intenses pour la *Vespula* que pour la *Poliste*. Cependant, 10 % des patients testés aux deux venins avaient des valeurs de sIgE très proches pour les deux venins suggérant dans ces cas précis la reconnaissance d'épitopes avec des affinités très proches. Chez les patients positifs pour deux venins, la sensibilisation aux CCD était généralement faible (0,84 + 0,05 kU_A/L).

Composants de venin de guêpes : parmi nos patients, 399 ont été testés pour les antigènes du groupe 5 des deux venins de guêpe (Ves v5 et Pol d5). Contrairement à ce que nous avons observé pour les extraits de venins, 75 % des patients étaient sensibilisés aux deux allergènes et à des niveaux très proches donnant un coefficient de détermination élevé ($r^2 = 0,71$), mais la corrélation n'était pas parfaite et une sensibilisation prédominait souvent sur l'autre. Par contre, 24 (36,0 %) patients n'étaient sensibilisés qu'à Ves v5 et 15 (3,8 %) n'étaient sensibilisés qu'à Pol d5, suggérant que les épitopes reconnus pouvaient être au moins en partie différents entre les deux molécules.

Par ailleurs, le niveau de sensibilisation contre les antigènes du groupe 5 n'était que faiblement corrélé aux sensibilisations contre les extraits complets de venin respectif ($r^2 = 0,27$). Certains patients étaient sensibilisés au composant du groupe 5 et pas, ou beaucoup moins, au venin suggérant un défaut de représentation de ce composant dans l'extrait disponible au moment de l'étude. Chez les 14 patients qui avaient des sIgE pour Ves v5 et pas pour le venin *Vespula*, les sIgE étaient plus basses pour Ves v5 (1,97 ± 4,8 kU_A/L) que pour Pol d5 (6,55 ± 11,3 kU_A/L) et 2 patients avaient des (faibles) taux

déTECTABLES de sIgE pour le venin de *Polistes* spp. (0,20 et 0,67 kU_A/L). Ceci suggère qu'une forte discordance entre allergènes du groupe 5 et extrait complet peut être liée à une réactivité croisée avec les allergènes du groupe 5 de l'autre insecte, mais avec une affinité moindre. Par contre, sur 107 tests, les taux de sIgE au Ves v1 étaient très bien corrélés à ceux pour le venin complet.

Composants de venin d'abeille : parmi les 278 patients testés au venin d'abeille complet et à Api m1, 198 étaient sensibilisés au venin et 103 (52 %) étaient aussi sensibilisés pour Api m1 avec dans ce cas, une bonne corrélation entre les deux valeurs ($r^2 = 0,72$) confirmant que Api m1 est bien un allergène majeur du venin d'abeille et qu'il est bien représenté dans la préparation pour le diagnostic. Cependant, les 95 (48 %) autres patients étaient sensibilisés à d'autres composants immunogéniques qui ne sont pas disponibles en tests pour l'instant.

Confrontation de sensibilisations entre familles guêpes/abeille : en comparant les sensibilisations de 623 patients testés contre des venins de familles d'insectes différents, nous avons observé que 294 (47 %) étaient sensibilisés à la *Vespula* et Abeille et 50 % pour Ves v5 et Abeille. De façon similaire, 202 parmi les 549 patients testés (37 %) étaient positifs pour *Polistes* spp. et Abeille, 51 % pour Pol d5 et Abeille. Inversement, 27 % des patients testés étaient sensibilisés contre le venin de *Vespula* et Api m1, et 22 % contre le venin de *Polistes* spp. et Api m1. Chez 35 patients testés, 11 (31 %) étaient sensibilisés à Api m1 et Ves v1 avec une très faible corrélation, en accord avec la faible homologie entre les deux molécules.

Sensibilisation aux CCD et venins : 123 (35 %) des 351 patients testés étaient positifs pour les CCD. Ils étaient significativement plus jeunes (40,4 ± 18,9 ans) comparés aux patients négatifs (50 ± 18,2 %). Ses patients avaient alors des taux de sIgE plus élevés que les patients non immunisés contre les CCD, quel que soit le venin testé (sIgE pour *Vespula* chez patients avec sIgE pour CCD : 12,7 ± 33,3 kU_A/L comparé à 6,6 ± 13,7 kU_A/L sans sIgE anti-CCD). Ces patients avaient de faibles sensibilisations pour *Polistes* spp. (0,87 ± 0,15 kU_A/L). Les sIgE pour CCD étaient généralement beaucoup plus faibles que pour les venins complets (ex. : CCD 2,5 ± 4,9 kU_A/L comparé aux 12,7 ± 33,3 kU_A/L pour *Vespula*). Par contre, chez un faible nombre de patients, les taux des sIgE anti-CCD

excédaient les sIgE pour le venin. Dans ces cas précis, les patients avaient des taux élevés de sIgE pour le venin d'abeille ($18,75 \pm 13,2$ kU_A/L) – comparés aux sIgE de *Vespula* ($2,83 \pm 0,27$ kU_A/L).

4. Discussion

Cette étude est très instructive sur les activités immunologiques détectées par les tests de diagnostic de routine des sensibilisations aux venins d'hyménoptères, avec son grand nombre de tests effectués, répartis sur la France, et pratiqués dans des conditions techniques identiques. Cependant, elle a ses limites car il n'est pas possible d'analyser les performances de diagnostic clinique d'allergie du fait du manque de données cliniques et de biais de recrutement des patients. Selon les recommandations en vigueur [9,10] et généralement bien respectées, les tests ne sont pratiqués que chez des patients qui ont eu une réaction systématique. Mais ces tests sont souvent demandés pour des venins autres que celui de l'insecte suspect, afin de rechercher des doubles sensibilisations.

Les tests sont généralement très sensibles biologiquement comme le garanti le fournisseur, et nous pouvons observer la grande fréquence de tests positifs chez ces patients qui ont eu des signes cliniques. Nous avons observé que les sensibilisations étaient plus fréquentes chez l'homme comme cela a déjà été rapporté [11] sans que l'on puisse en tirer de conclusion hâtive, car les hommes sont généralement plus exposés aux piqûres d'hyménoptères de par leur profession ou leurs activités de loisir.

Les tests pour les antigènes recombinants permettent de préciser le ou les composant(s) reconnu(s). Cependant, peu des composants sont pour l'instant disponibles en diagnostic de routine et nos résultats montrent que les tests actuels n'expliquent qu'une partie des sensibilisations, surtout pour le venin d'abeille où Api m1 ne détecte qu'une moitié des sensibilisations au venin complet. Les sensibilisations aux antigènes de groupe 1 (phospholipases, Ves v1, Api m1) sont fréquentes et fortes, confirmant leur forte immunogénicité comme rapporté dans la littérature [12]. On peut également en déduire qu'ils sont bien représentés dans les compositions de venin disponibles pour les tests, puisque les valeurs sont concordantes et bien corrélées.

Les allergènes du groupe 5 des venins de guêpes sont également très immunogènes avec des niveaux de sensibilisations souvent supérieurs aux sensibilisations de venin entier [13]. Une sous-représentation de ces composants dans les préparations a été rapidement suspectée ce qui a conduit à un enrichissement des préparations de venin dans les réactifs disponibles, introduite cette étude. Nous avons observé une corrélation des niveaux de sensibilisation pour des allergènes du groupe 5 entre familles (*Vespula* et *Poliste*) confirmant la forte homologie de ces protéines [14]. Mais nos résultats montrent que cette réaction croisée était souvent asymétrique. En effet, les niveaux de sIgE prédominaient souvent pour un allergène (Ves v5 ou Pol d5) suggérant que la réaction croisée avait une affinité plus forte pour un des deux allergènes et une affinité plus « anecdotique » pour son homologue. De ces

résultats, nous proposons en cas de positivité discordante (ex. : Pol d5 + *Polistes* spp. neg) de vérifier si le patient n'est pas en fait principalement sensibilisé à l'autre famille de guêpe.

Ces réactions croisées peuvent conduire à surestimer la fréquence de sensibilisation à *Poliste* dans le nord de la France où l'insecte est rare.

Au total, nous recommandons de bien doser systématiquement les deux venins proches (*Vespula* et *Poliste*) et en cas de positivité de vérifier la sensibilisation contre un composant de groupe 1 (Ves v1 seul disponible pour l'instant) et du groupe 5. Il ne paraît pas utile de tester les deux allergènes du groupe 5 systématiquement. La recommandation de dosage initial de sIgE pour des allergènes de groupe 5 qui était justifiée par le défaut de sensibilité des tests pour venins entiers, n'est probablement plus justifiée depuis l'utilisation maintenant systématique de nouveaux réactifs enrichis en antigène du groupe 5. Nos résultats montrent également que dans un petit groupe de patients (10 %), les sensibilisations aux deux venins et notamment aux allergènes de groupe 5 étaient fortement corrélées, ce qui suggère l'existence d'une seule sensibilisation, avec la même affinité pour des épitopes communs. Cela devrait conduire, si confirmé, à une immunothérapie vis-à-vis d'une seule guêpe. Notre étude montre également l'intérêt des allergènes recombinants, dont la panoplie est encore insuffisante pour donner une image précise des profils de sensibilisation et éventuelles réactivités croisées entre insectes.

Les doubles sensibilisations entre différentes familles (*Vespidae* et *Apidae*) étaient fréquentes bien que les réactions croisées sont moins probables car les homologies structurales moindres [15,16]. D'ailleurs, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les niveaux de reconnaissance, suggérant que les épitopes étaient différents. Mais elles ne peuvent être directement exclues, d'autant plus que l'allergène le plus proche entre familles (hyaluronidase) n'est pas disponible pour les tests de routine [16,17]. Nos résultats supportent donc la recommandation habituelle de tester systématiquement les venins d'abeille et de guêpe, même si le patient a bien su reconnaître l'insecte piqueur comme c'est souvent le cas pour les apiculteurs. Ils soulignent également la nécessité d'utiliser des tests d'inhibitions croisées qui manquent cruellement encore aujourd'hui, pour clarifier les profils de sensibilisation. Ce manque est en partie dû au manque de standardisation des méthodes et au défaut de prise en charge par les organismes sociaux.

Dans la littérature, les sensibilisations aux CCD étaient souvent suspectées comme cause de faux positifs [18–20]. Nos résultats montrent que ces sensibilisations confondantes étaient détectées chez des patients plus jeunes, avec des taux de sIgE plus élevés, ce qui est compatible avec un terrain atopique et des co-sensibilisations à des pollens, riches en CCD. Par contre, les taux de sIgE pour les CCD étaient en général beaucoup plus faibles que ceux observés pour les venins entiers ou composants et ils ne jouaient donc le plus souvent qu'un rôle secondaire dans les tests biologiques aux venins. Rarement, les taux de sIgE pour les CCD excédaient ceux du venin et dans pratiquement tous les cas où ils étaient prépondérants, une

sensibilisation plus forte pour un autre venin était retrouvée, suggérant que le premier venin incriminé n'était pas le bon.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sarrat A, Brabant S, Charbonnier E, Alyanakian MA, Apoil PA, Bienvenu F, et al. [For an efficient and reasonable accreditation of allergen specific IgE]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013;71:325–32.
- [2] Bilo MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy* 2011;66(Suppl. 95):35–7.
- [3] Brehler R, Grundmann S, Stocker B. Cross-reacting carbohydrate determinants and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:360–4.
- [4] Blank S, Bantleon FI, McIntyre M, Ollert M, Spillner E. The major royal jelly proteins 8 and 9 (Api m 11) are glycosylated components of *Apis mellifera* venom with allergenic potential beyond carbohydrate-based reactivity. *Clin Exp Allergy* 2012;42:976–85.
- [5] Blank S, Seismann H, McIntyre M, Ollert M, Wolf S, Bantleon FI, et al. Vitellogenins are new high molecular weight components and allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespa vulgaris* venom. *PLoS ONE* 2013;8:e62009.
- [6] Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, et al. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011;66:1322–9.
- [7] Michel Y, McIntyre M, Ginglinger H, Ollert M, Cifuentes L, Blank S, et al. The putative serine protease inhibitor Api m 6 from *Apis mellifera* venom: recombinant and structural evaluation. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:476–84.
- [8] Monsalve RI, Vega A, Marques L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V, et al. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespa* or *Polistes* sensitization. *Allergy* 2012;67:528–36.
- [9] Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–70.
- [10] Golden DB. Guidelines for venom immunotherapy. *Ann Allergy* 1988; 61:159–61.
- [11] Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martinez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14: 134–41.
- [12] Blank S, Michel Y, Seismann H, Plum M, Greunke K, Grunwald T, et al. Evaluation of different glycoforms of honeybee venom major allergen phospholipase A2 (Api m 1) produced in insect cells. *Protein Pept Lett* 2010;18:415–22.
- [13] Hoffman DR. 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;92:707–16.
- [14] King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588–600.
- [15] Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543–8.
- [16] Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:247–8 [author reply 8].
- [17] King TP, Wittkowski KM. Hyaluronidase and hyaluronan in insect venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:205–11.
- [18] Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 2005;35:441–7.
- [19] Neis MM, Merk HF. Value of component based diagnostics in IgE-mediated hymenoptera sting reactions. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31: 117–23.
- [20] Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol* 2009;47:799–808.

Pour en savoir plus

- Patural M, Lambert C, Dzviga C, le Groupe des insectes piqueurs (ANAFOR-CAL et SFA). Diagnostic des allergies aux hyménoptères. Pour une mise à jour des recommandations de bonnes pratiques. *Rev Fr Allergol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.031>.
- Milliere A, Dzviga C, Bonniaud P, Matevi C, Lambert C, le groupe de travail SFA/ANAFORCAL sur les allergies aux insectes piqueurs. Pratique de l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères en France : étude nationale rétrospective sur 86 praticiens.