



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Revue Générale

Mastocytose et anaphylaxie aux venins d'hyménoptères

Mastocytosis and anaphylactic reaction to hymenoptera venoms

C. Lavigne^{a,*}, P. Lozac'h^a, M. Drouet^b

^a Service de médecine interne et maladies vasculaires, centre de compétences des mastocytoses, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^b Unité d'allergologie, centre de compétences des mastocytoses, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

Reçu le 5 août 2017 ; accepté le 7 août 2017

Résumé

La mastocytose systémique est une pathologie à risque de réactions allergiques. L'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères y est particulièrement fréquente et sévère. Notre propos est d'insister sur des points particuliers de cette association qui, s'ils sont méconnus, peuvent être à l'origine d'erreurs de diagnostic. Ces points particuliers sont les suivants : les accidents allergiques après piqûre d'hyménoptères des patients atteints de mastocytose sont souvent atypiques, le bilan allergologique montre souvent une sensibilisation faible au venin et le diagnostic d'allergie est parfois de ce fait récusé. Une démarche diagnostique rigoureuse doit donc être menée dans toutes les situations où une mastocytose est suggérée par l'histoire clinique et un taux de tryptase intercritique élevé. Les traitements de désensibilisation au venin sont la pierre angulaire pour prévenir les récurrences de choc mais sont plus souvent que dans la population générale émaillés de réactions syndromiques. Une grande vigilance doit encadrer ces traitements.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Hyménoptère ; Anaphylaxie ; Mastocytose ; Tryptase

Abstract

Mastocytosis is a risk factor for frequent and severe allergic reactions, particularly following exposure to hymenoptera venoms. It is our intention to emphasize particular aspects of this association, which, if not known, can lead to misdiagnosis. These are as follows: allergic reactions following hymenoptera stings in patients with mastocytosis are often atypical, with allergological tests frequently showing low sensitivity to venom, thus occasionally casting doubt on the diagnosis of allergy. A rigorous diagnostic procedure is systematically required whenever mastocytosis is suggested by clinical history and an elevated intercritical tryptase rate. Moreover, implementation of venom desensitization treatments constitutes the cornerstone for prevention of shock relapses but this approach is complicated by syndromic reactions that are seen more frequently than in the general population. Great vigilance is called for when administering such treatments.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Hymenoptera venom; Anaphylaxis; Mastocytosis; Tryptase

La mastocytose systémique (MS) est une prolifération myéloïde chronique rare liée à la mutation du gène *KIT*. Ce gène code pour le c-kit, récepteur du facteur de croissance masto-poïétique *stem cell factor* (SCF). Le c-kit muté est activé de façon constitutive, indépendante du SCF, par un phénomène

d'autophosphorylation déclenchant la différenciation, la migration et l'accumulation des mastocytes dans les différents tissus [1].

La mastocytose a initialement été décrite comme une dermatose bénigne, l'urticaire pigmentaire (Fig. 1), bien connue des dermatologues, à prédominance pédiatrique et de guérison souvent spontanée. Des formes agressives s'apparentant à une hémopathie, de mauvais pronostic, ont été également reconnues [2]. L'observation de manifestations anaphylactiques chez

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Clavigne@chu-angers.fr (C. Lavigne).

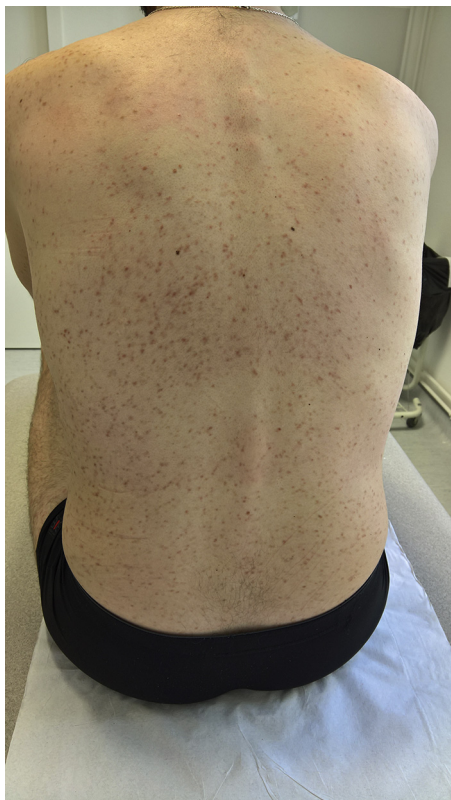


Fig. 1. Lésions d'urticaire pigmentaire.

Tableau 1
Classification OMS 2016 de la mastocytose.

Classification de la mastocytose	Critères diagnostiques
<i>Mastocytose cutanée</i>	Agrégat de plus de 15 mastocytes ou plus de 20 mastocyte par champ (40×)
Urticaire pigmentaire	Absence de critère de mastocytose systémique
Mastocytose cutanée diffuse	Critères de MS
Mastocytome cutané	Pas de signes C ou d'autre hémopathie < 20 % mastocytes sur moëlle
<i>Mastocytose systémique (MS)</i>	Critères de MS
MS indolente (avec ou sans atteinte cutanée)	Pas de signes C ou d'autre hémopathie < 20 % mastocytes sur moëlle
MS <i>borderline</i> ou peu active	Critères de MS
MS agressive	Présence de plus de 2 signes B ^a
MS associée à une autre hémopathie	Critères de MS
Leucémie à mastocytes	Présence de signes C ^b
	Critères de MS
	Présence d'une autre hémopathie clonale non mastocytaire
	Critères de MS > 20 % mastocytes sur moëlle

Sarcome mastocytaire

^a Signes B : liés à une infiltration mastocytaire sans dysfonction d'organe (> 30 % mastocytes dans la moëlle, tryptase > 200 µg/L, organomégalie et adénopathies non compliquées, dysmyélopoïèse sans retentissement sanguin significatif).

^b Signes C : liés une infiltration mastocytaire avec dysfonction d'organe (cytopenie, hypersplénisme, ascite, hypertension portale, signes de dénutrition liés à une malabsorption).

autre symptôme mastocytaire spécifique, y compris cutané, ce qui rend le diagnostic difficile. Enfin, les symptômes anxio-dépressifs sont très fréquents dans la population mastocytaire, sans que le mécanisme en soit élucidé, même si on évoque l'effet des médiateurs sur le fonctionnement cérébral [5].

2. Anaphylaxie et taux de tryptase intercritique

L'association accident sévère au venin d'hyménoptère et tryptase élevée avait déjà été mentionnée par Müller et al. [6] en 1983. Cet auteur notait également la sévérité des réactions cliniques et la faible sensibilisation des tests cutanés et des IgE spécifiques chez ces patients. En 2001, Ludolph-Hauser et al. [7] confirment la relation entre sévérité des accidents anaphylactiques après piqûre d'hyménoptères et tryptase sérique intercritique élevée.

Dans l'unité d'allergologie du CHU d'Angers, nous réalisons systématiquement un dosage de tryptase sérique intercritique chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique quelle qu'en soit la cause. Nous suivons ainsi une cohorte de 87 patients (55 hommes, 32 femmes) ayant consulté pour une réaction anaphylactique et présentant un taux de tryptase sérique intercritique anormal (Tableau 2). L'étiologie de l'accident anaphylactique était variable : 59 patients (47 hommes, 12 femmes) soit 67,8 % de la cohorte totale ont présenté une réaction anaphylactique après piqûre d'hyménoptère ou de diptère, 10 patients (4 hommes, 6 femmes) soit 11,5 % de la cohorte ont présenté une réaction anaphylactique post-prandiale d'origine alimentaire, 6 patients (2 hommes, 4 femmes) soit 6,9 % de la cohorte ont présenté une réaction après prise d'un médicament et 6 patients

certains de ces patients a permis d'identifier plus récemment des formes de présentation allergique prédominante et d'évolution hématologique bénigne, amenant à réévaluer à la hausse la prévalence de la maladie. La classification de la MS est rappelée dans le Tableau 1 [3]. Dernièrement a été caractérisé le syndrome d'activation mastocytaire chez des patients présentant des symptômes typiques d'activation mastocytaire avec élévation concomitante de la tryptase et sur lesquels les traitements histamino-bloqueurs étaient efficaces, sans que les critères diagnostiques de MS ne soient réunis [4].

1. Les manifestations anaphylactiques de la mastocytose systémique

Les manifestations anaphylactiques de la MS sont liées au rôle central que joue le mastocyte dans les mécanismes d'hypersensibilité. Elles sont particulièrement fréquentes au cours de la MS indolente. La stimulation du mastocyte entraîne l'exocytose de médiateurs tels que l'histamine, la tryptase, les leucotriènes ou les facteurs chimiotactiques des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Ces phénomènes sont particulièrement fréquents et/ou sévères chez les patients souffrant de mastocytose du fait de la prolifération et de l'activation anormales des mastocytes secondaires à la mutation du gène *KIT*.

Les symptômes attribués au relargage de ces médiateurs sont très divers : œdème et rougeur cutanés, prurit, épigastralgies liées à l'hypersécrétion acide gastrique, diarrhée, rhinorrhée, bronchoconstriction lipothymie voire syncope. Ces manifestations se retrouvent fréquemment chez les patients ne présentant aucune

Tableau 2
Facteur déclenchant de l'anaphylaxie chez 87 patients ayant un taux de tryptase sérique intercritique anormal.

	Hommes	Femmes	Total	%
	55	32	87	
Hyménoptère ou diptère				
Guêpe	30	11	41	47,1
Abeille	6	0	6	6,9
Frelon	5	0	5	5,7
Moustique	4	1	5	5,7
Taon	2	0	2	2,3
Insecte non identifié	0	3	3	3,4
Aliments	4	6	10	11,5
Médicaments	2	4	6	6,9
<i>Périopératoire</i>	2	4	6	6,9
<i>Anaphylaxie idiopathique</i>	0	3	3	3,4

(2 hommes, 4 femmes) soit 6,9 % de la cohorte ont présenté une réaction anaphylactique périopératoire. Sur 86 patients explorés en médecine interne à la recherche d'une mastocytose, une MS indolente a été confirmée chez 29 patients (19 hommes, 10 femmes) et un syndrome d'activation mastocytaire chez 1 patient de sexe masculin.

Ces chiffres démontrent clairement la prédominance des réactions après piqûre d'hyménoptères dans cette population mais montrent également que cette étiologie n'est pas exclusive et qu'il existe d'autres causes d'anaphylaxie.

3. Prévalence et causes de l'anaphylaxie dans la MS

Parmi les 210 patients de la cohorte du réseau espagnol pour la mastocytose (REMA), Gonzáles de Olano et al. retrouvaient par auto-questionnaire des manifestations anaphylactiques chez 36 patients soit une prévalence de 22 % [8], l'allergène étant formellement identifié chez 9 patients seulement. La prévalence de l'anaphylaxie était plus élevée chez les hommes que chez les femmes de la cohorte.

Dans une étude de registre concernant l'ensemble de la population danoise, la prévalence de l'anaphylaxie était estimée à 6,5 [4,6-8] pour 1000 patients-années en cas de MS contre 0,9 pour 1000 (0,8-1) chez les témoins, permettant de calculer un rapport de hasard (*hazard ration* = HR) de 7,23 (5,26-9,93) [9]. Dans d'autres études, la prévalence de l'anaphylaxie était estimée entre 22 % et 56 % au cours des MS de l'adulte [10,11]. La fréquence et la gravité de l'anaphylaxie ne semblent pas liées à l'importance de la prolifération mastocytaire puisque l'anaphylaxie est plus fréquente au cours des mastocytoses systémiques indolentes qu'au cours des mastocytoses agressives [12,13]. Enfin, la prévalence de l'anaphylaxie est estimée à 13 % en cas de mastocytose cutanée et à 9 % au cours des mastocytoses de l'enfant [10].

L'anaphylaxie observée chez les patients ayant une mastocytose est, comme dans notre cohorte, déclenchée par des facteurs variés. Dans une étude du réseau REMA, sur les 162 épisodes anaphylactiques présentés par 70 patients suivis pour MS indolente ou syndrome d'activation mastocytaire, 44 épisodes (53 %) étaient secondaires à une piqûre d'hyménoptère (dont 30 piqûres

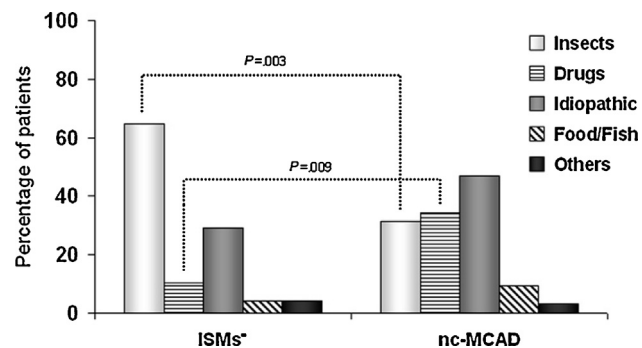


Fig. 2. Prévalence des facteurs déclenchant des manifestations anaphylactiques chez les patients présentant une mastocytose systémique indolente sans urticaire pigmentaire (ISMs) ou un syndrome d'activation mastocytaire non clonal (nc-MCAD).

D'après Alvarez-Twose I, et al. [14].

de guêpe et 10 piqûres d'abeille) [14]. Le facteur déclenchant était médicamenteux chez 16 patients (23 % des patients), les médicaments en cause étant principalement les antibiotiques (pénicillines) et les AINS. Les épisodes restaient inexpliqués chez 39 patients (35 % des patients) (Fig. 2).

Pour tenter d'expliquer la fréquence des accidents sans cause identifiée, le stress est souvent cité comme facteur déclenchant potentiel des symptômes mastocytaires [1]. Un travail élégant a montré, chez une patiente ayant une MS indolente avec nombreuses manifestations anaphylactiques déclenchées par le stress, des taux plasmatiques de *corticotropin-releasing hormone* (CRH) élevés ainsi qu'une expression par les mastocytes médullaires du récepteur à la CRH, susceptible d'expliquer une activation des mastocytes par cette hormone libérée physiologiquement lors du stress [15].

L'anaphylaxie au cours des mastocytoses systémiques est souvent sévère avec perte de connaissance et hypotension, allant parfois jusqu'au décès [16,17]. Il n'y a pas de signes cutanéomuqueux tel que l'urticaire ou l'angio-œdème dans la majorité des cas. Une prédominance masculine de l'anaphylaxie est observée [8].

4. Mastocytose et hyménoptères

Outre son pouvoir allergisant connu, le venin d'hyménoptère contient des substances (telles que l'histamine, la dopamine ou la noradrénaline, l'acétylcholine, les kinines) qui pourraient provoquer par elles-mêmes ou renforcer les manifestations systémiques [18]. Le mastocyte est un acteur de l'immunité innée et peut être activé par de nombreux stimuli non-IgE dépendants, il existe par exemple à sa membrane des *Toll-like receptors*, des récepteurs de cytokines ou encore du complément [19]. Le mastocyte aurait une fonction importante dans la défense contre les venins. Il a été montré que la phospholipase A2 du venin d'abeille pouvait directement activer le mastocyte [20]. La dégranulation des protéases mastocytaires, notamment la carboxypeptidase A, permet de dégrader des venins de serpent et d'abeille et réduire la morbi-mortalité des souris exposées à ces

venins [21]. En cas de mastocytose, cette reconnaissance spécifique des venins d'hyménoptère pourrait être l'origine de la sévérité importante des réactions aux piqûres d'hyménoptère.

Dans notre cohorte, nous avons précédemment observé chez les patients ayant une tryptase intercritique anormale que les réactions anaphylactiques après piqûre d'hyménoptères étaient volontiers atypiques, avec des réactions sévères souvent associées à une perte de connaissance, contrastant avec l'absence fréquente de manifestations cutanées [22]. En comparant les manifestations cutanées dans 2 groupes de patients ayant présenté une réaction anaphylactique aux venins d'hyménoptères, le premier avec tryptase intercritique élevée et le deuxième avec tryptase intercritique normale, nous avons observé un lien entre sévérité de la réaction anaphylactique et tryptase élevée. De plus, on notait que dans le groupe avec tryptase sérique intercritique normale, les réactions urticariennes atteignaient une fréquence de 76 % alors qu'en cas de tryptase sérique intercritique élevée, ces réactions n'étaient présentes que chez 13 % des patients.

Une équipe italienne a recherché une MS de façon systématique chez des patients ayant présenté une réaction systémique au venin d'hyménoptère et ayant un taux de tryptase augmenté ($>11,4 \mu\text{g/L}$) (soit 44 patients sur une cohorte totale de 379) et retrouvait une pathologie mastocytaire clonale chez 7,9 % des patients (MS indolente chez 21 patients, syndrome d'activation mastocytaire monoclonal chez 9 patients) [23]. La même équipe italienne a réalisé de façon systématique un prélèvement médullaire chez 22 patients ayant eu une réaction sévère (hypotension, perte de connaissance) suite à une piqûre d'hyménoptère et qui ne présentaient ni urticaire pigmentaire ni augmentation de la tryptase. Une MS était diagnostiquée chez 16 de ces patients et un syndrome d'activation mastocytaire monoclonal chez un patient. Seuls 2 de ces 17 patients avaient présenté un angio-œdème ou une urticaire allergique percritique [24]. Une autre caractéristique de ces patients présentant une anaphylaxie au venin d'hyménoptère dans le cadre d'une MS indolente est qu'ils ont moins souvent de signes d'activation mastocytaire tel qu'urticaire, flush, douleur abdominale, diarrhée ou céphalée [25].

Réciproquement, les patients présentant une MS et n'ayant pas d'atteinte cutanée spécifique ont plus souvent un antécédent d'anaphylaxie que les autres [26]. Malgré cela, la constatation d'une urticaire pigmentaire reste un élément en faveur d'une pathologie mastocytaire systémique chez les patients ayant présenté un accident allergique au venin d'hyménoptère.

Les données de notre cohorte de 36 patients ayant eu un accident anaphylactique dans le cadre d'une MS sont en accord avec ces données. La moitié de nos patients ont présenté un choc anaphylactique au diagnostic, dont le principal facteur déclenchant était une piqûre d'hyménoptère (14/18). Les autres facteurs déclenchants étaient plus rares : piqûre de moustique (2 patients), morsure de taon (2 patients), anesthésie (2 patients) et aliment (2 patients). L'anaphylaxie idiopathique ne concernait qu'un seul patient. Comme dans l'étude de Ivan Alvarez-Twose et al. [14], les 14 patients avec un antécédent de choc anaphylactique secondaire à une piqûre d'hyménoptère avaient un phénotype distinct : il s'agissait majoritairement

Tableau 3

Critères diagnostiques de la mastocytose systémique.

Critère majeur (CM)

Infiltrat dense multifocal de mastocytes dans la moelle osseuse ou dans un autre organe extracutané, avec plus de 15 mastocytes par agrégat

Critères mineurs (Cm)

1. Morphologie anormale des mastocytes médullaires ou d'un autre organe extracutané
 2. Mutation de CKIT au codon 816
 3. Mastocytes médullaires exprimant le CD2 et/ou le CD25
- Taux de tryptase sérique $> 20 \mu\text{g/L}$

Le diagnostic de MS est retenu si présence de 1 cm + 1 cm ou si 3 cm.

d'hommes (sex-ratio 6/1 versus 1/1 $p=0,03$), la tryptase initiale était plus basse ($23,3 \mu\text{g/L}$ versus $37,8 \mu\text{g/L}$, $p=0,03$), les signes d'activation mastocytaire (prurit, flush, diarrhée, douleurs abdominales) étaient moins fréquents (35,7 % versus 81,8 %, $p=0,005$) et semblaient moins invalidants. Par ailleurs, ils ne présentaient pas de symptômes anxio-dépressifs évidents alors que 40,9 % des autres patients présentaient de tels symptômes, comme décrit couramment dans la mastocytose [5]. L'atteinte cutanée spécifique à type d'urticaire pigmentaire était moins fréquente mais de façon non significative (35,7 % vs 81,8 %).

Les patients ayant une MS sont donc à haut risque du fait de la sévérité des réactions cliniques mais aussi du caractère atypique de ces réactions (absence d'urticaire percritique). De plus, le bilan allergologique montre souvent une faible sensibilisation à l'allergène incriminé. Ces caractéristiques résument bien le risque de sous-diagnostic chez ces patients qui quittent parfois les urgences avec un diagnostic de malaise vagal du fait de l'absence d'urticaire. La faible sensibilisation du bilan allergologique peut cadrer avec le diagnostic de malaise vagal et de ce fait, la désensibilisation est parfois récusée chez ces patients. Pourtant, la désensibilisation est le moyen le plus efficace de prévenir la récurrence d'un choc anaphylactique, parfois fatale [16,27].

5. Diagnostic de la mastocytose systémique

L'étape diagnostique initiale est bien sûr d'évoquer une prolifération mastocytaire chez un patient présentant des manifestations anaphylactiques, même en l'absence de toute autre manifestation mastocytaire. Cela nécessite une analyse rigoureuse de la nature des manifestations présentées lors de l'épisode, de leur chronologie, ainsi que l'identification des facteurs déclenchants potentiels. Le dosage de la tryptase est dans ce contexte un élément déterminant qui permet d'évoquer le diagnostic. Le niveau minimal de tryptase nécessaire est débattu : une tryptase basale supérieure à $20 \mu\text{g/L}$ constitue par elle-même un critère diagnostique mineur en faveur d'une MS (Tableau 3) mais un seuil à $12,5 \mu\text{g/L}$ voire à $9,5 \mu\text{g/L}$ est retenu par certains auteurs comme évocateur d'une prolifération mastocytaire sous-jacente.

Cependant, le risque d'avoir une mastocytose dans ce contexte semble corrélé au taux de tryptase. Ainsi, le réseau espagnol des mastocytoses a validé un score, le score REMA (Tableau 4), permettant d'évaluer la probabilité d'une pathologie mastocytaire devant des manifestations anaphylactiques [28], en utilisant un seuil de tryptase intercritique de $25 \mu\text{g/L}$

Tableau 4
Score Red Española de Mastocytosis (REMA).

Variable	Score
Homme	+1
Femme	-1
<i>Signes cliniques</i>	
Absence d'urticaire ou d'angioedème	-2
Pré-syncope et/ou syncope	+3
<i>Tryptase</i>	
< 15 µg/L	-1
> 25 µg/L	+2

Proposed as a screening method for the presence of clonal mast cells in patients presenting with anaphylaxis in the absence of cutaneous mastocytosis before a bone marrow study.

comme prédictif de mastocytose. D'après les auteurs, le score REMA a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 71 % pour le diagnostic de MS. Ce score peut être utile pour justifier la réalisation d'explorations pouvant être considérées comme invasives (notamment la biopsie ostéoméduleuse, souvent incontournable), ou au contraire pour les éviter dans un sous-groupe de patients à faible risque de mastocytose. Sa pertinence devra cependant être validée par de nouvelles études et par son utilisation en pratique courante et ne devra pas faire recuser des explorations, du fait de l'extrême variabilité clinique des pathologies mastocytaires.

D'autres outils pourraient, à terme, permettre d'identifier une population à risque d'anaphylaxie. Ainsi une étude réalisée par *Whole genome expression analysis* sur cellules sanguines circulantes a montré que les patients ayant une MS et présentant des manifestations anaphylactiques avaient un profil d'expression génétique différent par rapport à la population sans manifestations anaphylactiques, et exprimaient davantage les gènes de différenciation mastocytaire [29]. À l'inverse, les manifestations anaphylactiques semblent être moins fréquentes chez les patients ayant une charge cellulaire en mastocytes élevée [30].

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Traitements non spécifiques

Les patients porteurs d'une mastocytose systémique indolente peuvent avoir un confort de vie très altéré du fait des symptômes liés au relargage des médiateurs mastocytaires. Dans ce cadre, la prescription de traitements anti-histaminiques H1, parfois à forte dose, est fondamentale pour abaisser la charge symptomatique. Les anti-histaminiques H2, telle que la ranitidine, sont également très utiles dans le soulagement des symptômes digestifs (épigastralgies, diarrhée...). Le montélukast, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, peut être utile sur la toux, le prurit ou les bouffées vasomotrices. L'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE, a également été prescrit pour traiter les manifestations allergiques présentes dans la MS [31]. Chez les patients les plus symptomatiques ou en cas de mastocytose agressive, les traitements tels que les interférons, les inhibiteurs des tyrosine kinases ou la cladribine pourront être utilisés. Aucun traitement n'est

d'efficacité démontrée sur l'atteinte cutanée de type urticaire pigmentaire.

6.2. Immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère et mastocytose

L'immunothérapie en cas d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptère chez les patients atteints de mastocytose est indispensable compte tenu du risque vital encouru par ceux-ci. Néanmoins, une enquête récente [32] auprès des allergologues a montré que certains considèrent que la mastocytose ou l'existence d'une tryptase sérique intercritique élevée constituait une contre-indication à l'immunothérapie.

Il est préconisé de réaliser cette immunothérapie à vie compte tenu du facteur de sévérité pérenne que représente la mastocytose. Certains auteurs [32] préconisent également une dose d'entretien supérieure à la dose usuelle et recommandent une dose de 200 µg de venin au lieu de la dose communément admise de 100 µg. Toutefois, il est également reconnu que l'immunothérapie est source de réactions syndromiques plus fréquentes chez ces patients et certains auteurs [33] recommandent le recours à une prémédication qui peut être variable (anti-histaminiques H1, omalizumab). Dans ce même numéro, nous présentons l'observation d'un patient particulièrement réfractaire chez qui nous avons dû reprendre l'immunothérapie sous omalizumab et antihistaminique avec un schéma très lent de mise en place du traitement d'immunothérapie sur 3 jours.

7. Conclusion

L'association anaphylaxie aux venins d'hyménoptère et mastocytose est un facteur de risque de réaction sévère. Toute réaction anaphylactique systémique après piqûre d'hyménoptère doit faire rechercher cette pathologie par un dosage de la tryptase sérique intercritique qui, s'il est élevé, doit déclencher une enquête complémentaire à la recherche d'une mastocytose. Il faut relever également la faible sensibilisation des tests cutanés et des IgE spécifiques chez ces patients, susceptible de faire errer le diagnostic et remettre en question l'intérêt de l'immunothérapie.

Ces patients doivent pourtant être impérativement désensibilisés compte tenu du risque vital en cas de nouvelle piqûre d'hyménoptère, et ce même si l'immunothérapie est plus fréquemment source de réaction syndromique dans cette population. En cas de difficulté, la désensibilisation pourra être poursuivie sous prémédication en associant le plus souvent les antihistaminiques à fortes doses et l'omalizumab. Cette prémédication permet de réduire les réactions syndromiques et d'assurer le succès de l'immunothérapie, obligatoire chez ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373:163-72.

- [2] Ellis JM. Urticaria pigmentosa. A report of a case with autopsy. *AMA Arch Pathol* 1949;48:426–9.
- [3] Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435–53.
- [4] Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215–25.
- [5] Afrin LB, Pöhlau D, Raitchel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, et al. Mast cell activation disease: an underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun* 2015;50:314–21.
- [6] Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after *Hymenoptera* stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(6):685–9.
- [7] Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to *Hymenoptera* stings. *Lancet* 2001;357(9253):361–2.
- [8] González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adults and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37(10):1547–55.
- [9] Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Møller MB, Mortz CG, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based study. *Am J Hematol* 2016;91(11):1069–75.
- [10] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63(2):226–32.
- [11] Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):121–9.
- [12] van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JGR, van der Heide S, Kluij-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, et al. Higher mast cell load decreases the risk of *Hymenoptera* venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):125–30.
- [13] Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(4):399–405.
- [14] Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sanchez-Muñoz L, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269–78.
- [15] Theoharides TC, Petra AI, Stewart JM, et al. High serum corticotropin-releasing hormone (CRH) and bone marrow mast cell CRH receptor expression in a mastocytosis patient. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1197–9.
- [16] Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146(2):162–3.
- [17] Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [18] King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99–106.
- [19] da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem* 2014;62(10):698–738.
- [20] Dudler T, Machado DC, Kolbe L, Annand RR, Rhodes N, Gelb MH. A link between catalytic activity, IgE-independent mast cell activation, and allergenicity of bee venom phospholipase A2. *J Immunol* 1995;155(5):2605–13.
- [21] Metz M, Piliponsky AM, Chen CC, Lammel V, Abrink M, Pejler G, et al. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science* 2006;313(5786):526–30.
- [22] Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Drouet M. Cutaneous manifestations in hymenoptera and diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin Exp Allergy* 2009;39:717–25.
- [23] Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):680–6.
- [24] Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe *Hymenoptera* venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):135–9.
- [25] Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):520–8.
- [26] Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):347–53.
- [27] Vos BJPR, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG. Fatal anaphylaxis to Yellow Jacket stings in mastocytosis: options for identification and treatment of at-risk patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;17(30):190–3.
- [28] Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(3):275–80.
- [29] Niedoszytko M, Bruinenberg M, van Doormaal JJ, de Monchy JGR, Niedozytko B, Koppelman GH, et al. Gene expression analysis predicts insect venom anaphylaxis in indolent systemic mastocytoses. *Allergy* 2011;66:648–57.
- [30] van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JGR, van der Heide S, Kluij-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, et al. Higher mast cell load decreases the risk of *Hymenoptera* venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytoses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:125–30.
- [31] Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Have-lund T, Hermann AP, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. *Allergy* 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13237> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662309>.
- [32] Calabria CW, Hauswirth DW, Rank M, Sher L, Larenas-Linnemann D. American Academy of asthma, Allergy & Immunology Membership experience with venom immunotherapy in chronic medical conditions and pregnancy, and in young children. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:121–9.
- [33] Niedozytko M, de Monchy J, Van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237–45.