



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Allergie au venin d'hyménoptère, désordres mastocytaires clonaux et alpha-tryptasémie héréditaire

Hymenoptera venom allergy, clonal mast cells disorders and hereditary alpha-tryptasemia

C. Chatain^{a,b,*}, X. Van der Brempt^c

^a Service de Dermatologie, Allergologie et Photobiologie, CHU Grenoble, Grenoble, France

^b Service de Pédiatrie, CHU Grenoble, Grenoble, France

^c Allergopôle, Service de Pneumo-Allergologie, Clinique Saint-Luc, Bouge, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 octobre 2021

Accepté le 12 octobre 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Anaphylaxie

Venin d'hyménoptère

Désordre mastocytaire clonal

Alpha-tryptasémie héréditaire

R É S U M É

Il existe une association spécifique entre désordre mastocytose clonal (DMC), alpha-tryptasémie héréditaire (ATH), et anaphylaxie au venin d'hyménoptère (AVH) sévère. Près de 8 % des patients allergiques au venin d'hyménoptère présentent un DMC. Une ATH est retrouvée chez au moins 8,5 % des patients présentant une AVH de grade 4. Pour ces patients le risque d'anaphylaxie fatale est majeur. La coexistence des deux maladies accroît le risque d'AVH sévère voire fatale.

La présentation souvent atypique des réactions allergiques en cas de DMC ou d'ATH peut conduire à des erreurs de prise en charge si elle est méconnue, soulignant l'importance et le besoin de stratégies diagnostiques pour pouvoir identifier correctement ces patients. Une réaction à prédominance cardiovasculaire en l'absence d'urticaire ou d'angioedème après piqûre d'hyménoptère est suspecte de DMC sous-jacent, même en cas de tryptasémie basale normale, et ne devrait pas être confondue avec une attaque de panique ou une syncope vaso-vagale. De même, un antécédent de syncope inexpliquée ou d'anaphylaxie "idiopathique" peut révéler une mastocytose ou une ATH.

Une immunothérapie allergénique (ITA) est indispensable pour tout patient allergique au venin d'hyménoptère avec DMC sous-jacent ou tryptasémie basale élevée, et devrait être proposée à vie du fait d'un risque élevé de rechute d'allergie sévère et parfois fatale à l'arrêt de l'immunothérapie.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Severe hymenoptera venom anaphylaxis (HVA) is specifically associated with clonal mast cell disorder (CMD) and hereditary alpha-tryptasemia (HαT). About 8% of hymenoptera venom allergic patients present a CMD. HαT is found in at least 8.5% of patients with Müller grade 4 HVA. For these patients the risk for fatal anaphylaxis is highest. The coexistence of HαT with CMD increases the risk of severe or fatal HVA.

The atypical presentation of allergic reactions in case of CMD or HαT might lead to inappropriate care and management if proper diagnosis is missed, underscoring the importance and need for diagnostic strategies in order to correctly identify these patients. Predominant cardiovascular symptoms in the absence of urticaria or angioedema after an insect sting are suggestive of underlying CMD, and should be distinguished from panic attack or vasovagal syncope. Similarly, an unexplained syncope or an "idiopathic" anaphylaxis might reveal mastocytosis or HαT.

Venom immunotherapy (VIT) is essential for all patients with CMD or with elevated basal tryptase levels and should be maintained life-long because of the high risk of severe or sometimes fatal relapse when VIT is discontinued.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cchatain@chu-grenoble.fr (C. Chatain).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2021.10.007>

1877-0320/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Abréviations

ATH	alpha-tryptasémie héréditaire
AVH	anaphylaxie au venin d'hyménoptère
DMC	désordre mastocytaire clonal
IgEs	IgE spécifiques
ITA	immunothérapie allergénique
MSI	mastocytose systémique indolente
SAMA	syndrome d'activation mastocytaire

2. Introduction

L'anaphylaxie au venin d'hyménoptère (AVH) est la cause la plus fréquente d'anaphylaxie chez l'adulte et représente environ 48 % des anaphylaxies toutes causes fondues, alors qu'elle est responsable de 20 % des anaphylaxies chez l'enfant [1]. L'AVH est responsable de 200 décès par an en Europe [2] ou 0,03 à 0,48 décès par million habitants par an [3] soit 20 % de toutes les anaphylaxies fatales [4,5]. Il existe une association préférentielle entre AVH et désordres mastocytaires clonaux (DMC) d'une part, et entre AVH et alpha-tryptasémie héréditaire (ATH) d'autre part.

3. Désordres mastocytaires clonaux (DMC)

3.1. Définition

Les mastocytoses forment un groupe hétérogène de maladies hématologiques rares caractérisées par la prolifération et l'accumulation de mastocytes atypiques dans la peau et/ou dans différents organes ainsi que par leur activation (dégranulation) non contrôlée responsable d'une libération anarchique de médiateurs mastocytaires dans le sang. La classification de l'OMS, révisée en 2016, distingue les formes cutanées, les formes systémiques allant de la mastocytose systémique indolente (MSI) aux formes agressives, et le sarcome mastocytaire (Tableau 1). Les critères de diagnostic de mastocytose systémique sont définis dans le Tableau 2 [6].

Les formes pré-diagnostiques (ou formes mineures de MSI) qui ne remplissent que 1 ou 2 critères mineurs sont regroupées sous le terme DMC ou syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) (mono)clonal ou primaire, ensemble avec les mastocytoses [7]. Les DMC qui sont le plus souvent liés aux anaphylaxies (aux venins d'hyménoptères), sont les MSI et les formes pré-diagnostiques (Fig. 1) [8].

3.2. Physiopathologie

Chez l'humain, la maturation et la prolifération des mastocytes sont régulées par le facteur de croissance des mastocytes, le « stem

Tableau 1
Classification OMS des mastocytoses, révisée en 2016 [6].

Mastocytose cutanée
Urticaria pigmentosa, mastocytose cutanée maculopapuleuse, mastocytose cutanée diffuse, mastocytome cutané
Mastocytose systémique
Mastocytose systémique indolente (indolent systemic mastocytosis–ISM)
Mastocytose systémique pré-agressive (smoldering systemic mastocytosis–SSM)
Mastocytose systémique avec hémopathie maligne associée (systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm–SM-AHN)
Mastocytose systémique agressive (aggressive systemic mastocytosis–ASM)
Leucémie à mastocytes (mast cell leukemia–MCL)
Sarcome à mastocytes (mast cell sarcoma–MCS)

Tableau 2

Critères diagnostiques de mastocytose systémique [6].

Critère majeur	agrégats de mastocytes multifocaux et denses (> 15 MC ^a par agrégat) dans les biopsies médullaires et/ou autre(s) organe(s) extra-cutané(s)
Critères mineurs	> 25 % de tous les MC ^a sont des cellules atypiques ^b sur les myélogrammes, ou sont fusiformes dans les infiltrats de MC détectés sur des sections d'organes viscéraux Mutation KIT au codon 816 sur les mastocytes de la moelle et/ou autre organe extra-cutané Expression aberrante de CD2 et/ou CD25 sur les mastocytes médullaires, dans le sang et/ou autre organe extra-cutané Trypsase sérique basale > 20 ng/mL (dans le cas d'un néoplasme myéloïde sans rapport avec une mastocytose, ce critère n'est pas un critère valide de mastocytose systémique)

Le diagnostic de mastocytose systémique requiert au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou au moins 3 critères mineurs.

^a MC : mastocytes.

^b MC atypiques : de morphologie anormale : formes immatures, fuselées, noyaux ovales décentralisés ou noyaux bi- ou polylobés, cytoplasme hypogranuleux (sans signe de dégranulation).

cell factor » ou SCF. Celui-ci se lie sur un récepteur situé sur le mastocyte, le récepteur *KIT*, en l'activant. Ceci induit la multiplication des mastocytes, leur maturation, leur migration de la moelle osseuse vers les tissus et enfin leur dégranulation.

Une mutation somatique acquise sur le gène *KIT* est à l'origine des DMC. La mutation la plus fréquente (> 90 %) porte sur le codon 816 de l'exon 17 du gène *KIT* (D816V), située sur le chromosome 4q12, et est responsable par un phénomène d'autophosphorylation d'une activation permanente et non régulée du récepteur *KIT*, indépendante du SCF (mutation activatrice). Cette mutation permet la différenciation, maturation et prolifération accrue et non-contrôlée des mastocytes, prolonge leur survie dans les tissus et facilite leur dégranulation, ce qui entraîne des symptômes d'activation mastocytaires aigus (syncope, hypotension) ou chroniques (flush, prurit, douleurs abdominales, diarrhées, céphalées, pollakiurie, douleurs osseuses ou articulaires, irritabilité, fatigue. . .) [9,10].

3.3. Épidémiologie

La prévalence de l'anaphylaxie est environ 100 fois plus élevée chez l'adulte atteint de mastocytose : elle est de 22 %, 43 %, et 49 % dans différentes cohortes, alors qu'elle est évaluée à 0,3 % dans la population générale [10–13]. Les piqûres d'hyménoptères représentent les causes d'anaphylaxie les plus fréquentes chez les adultes atteints de DMC (34 % à 59 %) [10–12]. À l'inverse, environ 8 % des patients allergiques au venin d'hyménoptère présentent un DMC sous-jacent [14]. L'AVH est très sévère dès la première piqûre d'hyménoptère chez 70 % des patients atteints de MSI [12]. La mastocytose, tout comme l'âge avancé, a été identifiée comme facteur de risque majeur d'AVH fatale [15].

3.4. Clinique

L'anaphylaxie chez le patient avec DMC survient le plus souvent très rapidement (dans les secondes ou minutes qui suivent l'exposition à l'agent causal) et se caractérise par la prédominance des symptômes cardiovasculaires (hypotension, pré-syncope ou syncope), allant parfois jusqu'à l'arrêt cardiorespiratoire, tandis que les signes cutanés tels que l'urticaire ou l'angioedème sont absents [14,16]. Un érythème fugace (flush) peut toutefois être présent au début de la réaction. Le caractère atypique des réactions (absence d'urticaire ou angioedème percritique) conduit parfois à un diagnostic erroné de malaise vagal ou crise

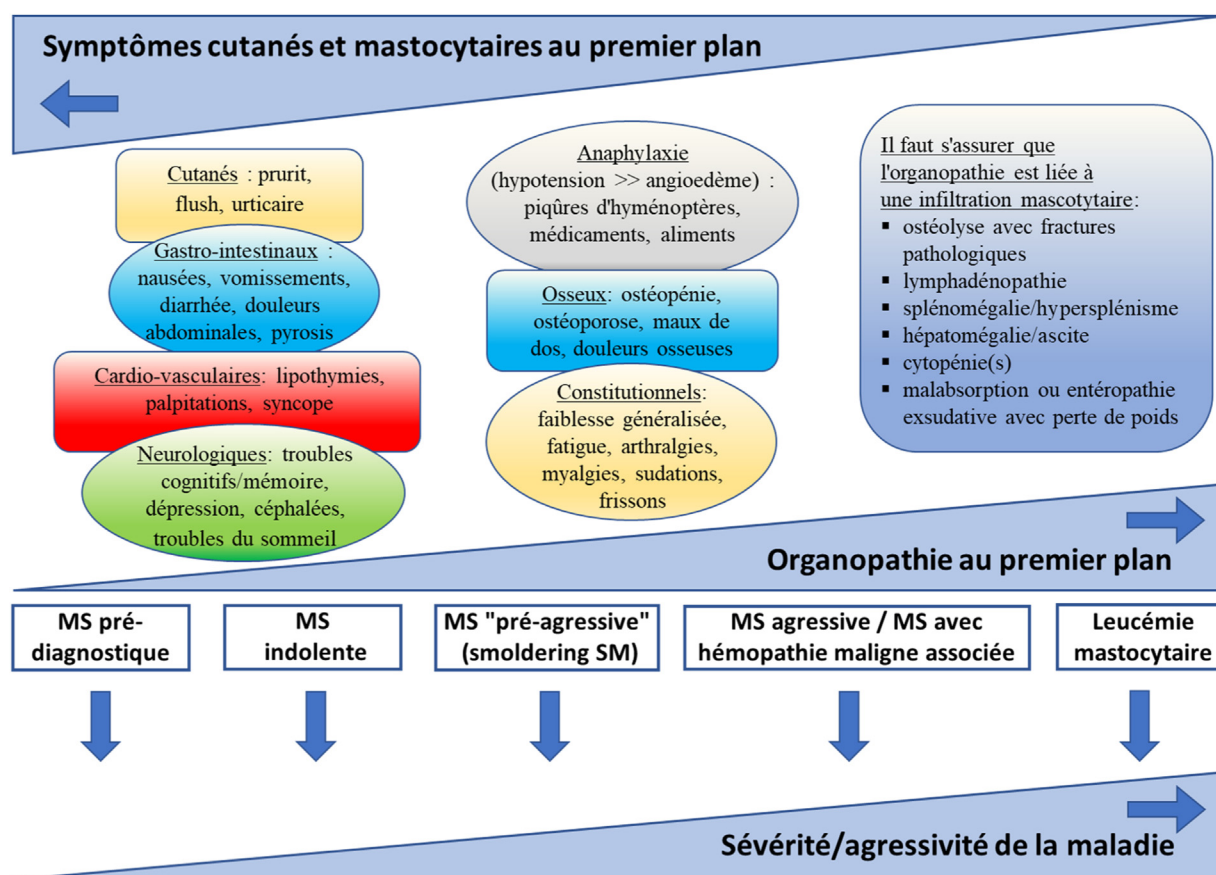


Fig. 1. Présentation clinique des désordres mastocytaires clonaux (modifié d'après Pardanani et al. [8]).

de panique, alors qu'en réalité le patient souffre d'une forme d'anaphylaxie sévère. Cette présentation clinique (présyncope ou syncope sans urticaire/angioedème) est considérée comme le facteur le plus évocateur pour identifier ces patients allergiques au venin d'hyménoptère atteints de DMC sous-jacent [14]. Les hyménoptères qui sont le plus souvent responsables d'anaphylaxie pré-létale ou fatale sont les vespides (en dehors des fatalités dues à une envenimation) [12,17–22].

L'AVH avec DMC sous-jacent montre une prédominance masculine et d'âge moyen. Une majeure partie des patients (72 % dans une étude italienne [14]) n'ont pas d'atteinte mastocytaire cutanée avec ses lésions typiques d'urticaire pigmentaire responsable de signe de Darier, ce qui peut retarder le diagnostic. Par ailleurs, en dehors des épisodes anaphylactiques, les symptômes d'activation mastocytaires tels que flush, prurit, diarrhée, douleurs abdominales, céphalées, pollakiurie, fatigue sont fréquemment absents [14,16,23]. Par contre, un antécédent de syncope ou malaise inexplicable (avec examen cardiologique et neurologique normal) est à rechercher systématiquement à l'interrogatoire d'un patient ayant présenté une AVH sévère et serait suspect d'un DMC sous-jacent. En effet, les patients atteints de mastocytose sont aussi à haut risque de présenter des épisodes d'anaphylaxie idiopathique ou non expliqués [10,22,24–26].

De même, une réaction anaphylactique sévère (présyncope ou syncope) lors d'une piqûre d'hyménoptère ou lors d'un rappel chez un patient sous immunothérapie allergénique (ITA) au venin d'hyménoptère ou une rechute d'anaphylaxie très sévère chez le patient ayant bénéficié d'une ITA pendant au moins 5 ans, doit faire suspecter un DMC [27]. 95 % des patients qui rechutent leur allergie de manière très sévère après ITA bien conduite sont atteints d'un DMC dans une étude italienne [27].

3.5. Diagnostic d'allergie au venin d'hyménoptère chez le patient avec DMC

3.5.1. Tryptasémie basale

Le dosage de la tryptasémie basale est recommandé pour tout patient ayant présenté une AVH [3,28–31]. Une tryptasémie basale > 20 µg/L constitue un critère mineur de mastocytose systémique (Tableau 2) et devrait inciter l'allergologue à faire rechercher cette maladie [6]. Des taux de tryptasémie basale ≥ 11,4 µg/L semblent augmenter le risque d'AVH sévère et seraient prédictives d'un DMC chez 88 % des patients avec AVH sévère [32,33]. Par contre, une tryptasémie basale normale n'exclut aucunement un DMC. Une tryptasémie basale ≥ 7,95 µg/L serait associée à un risque de DMC chez le patient ayant présenté une AVH sévère (avec hypotension), surtout en l'absence de manifestations cutanées [34,35].

Le risque d'AVH serait le plus élevé chez les patients atteints de mastocytose avec un taux de tryptase basale entre 20,4 et 29,9 µg/L [36]. En effet, le taux de tryptasémie basale et la prévalence d'anaphylaxie chez les patients avec mastocytose ne sont pas corrélés de façon linéaire mais suivent une courbe en forme de cloche : des taux de tryptasémie basale au-dessus de 40 µg/L seraient associés à un risque d'anaphylaxie réduit par rapport à des taux en dessous de 40 µg/L, et des taux très élevés semblent protéger contre l'anaphylaxie (la prévalence d'anaphylaxie est de moins de 10 % pour des tryptasémies supérieures à 191 µg/L) [11,36].

3.5.2. Score REMA

Le réseau espagnol des mastocytoses (REMA) a validé un outil de diagnostic, le score REMA, pour identifier ces patients ayant présenté une anaphylaxie sévère qui seraient suspects de DMC et qui par conséquent nécessiteraient une recherche de

Tableau 3
Score REMA d'après Álvarez-Twose et al. [37].

Genre	Femme	-1
	Homme	+1
Signes cliniques	Syncope ou pré syncope	+3
	Pas d'urticaire/angioedème	+1
	Présence d'urticaire/angioedème	-2
Tryptasémie	< 15 ng/ml	-1
	> 25 ng/ml	+2

mastocytose. Le score REMA consiste en une attribution de points de manière suivante : sexe masculin (+1) ou féminin (-1), tryptase basale < 15 µg/L (-1) ou > 25 µg/L (+2), présence (-2) ou absence (+1) d'urticaire/angio-œdème et présence (+3) d'une pré-syncope/syncope (Tableau 3) [37]. Selon Alvarez-Twose et al., un score ≥ 2 aurait une sensibilité de 84 %, une spécificité de 74 % et une valeur prédictive positive de > 85 % pour détecter une clonalité mastocytaire chez des patients ayant présenté une anaphylaxie toutes étiologies confondues [37]. Bonadonna et al. confirment la valeur prédictive positive de 90 % du score REMA ≥ 2 pour détecter une mastocytose dans une population de patients avec AVH, sa sensibilité et spécificité seraient de 93 % et de 68 % respectivement dans cette étude [14]. Le Score REMA a été inclus en 2014 par l'ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) dans l'algorithme diagnostique des patients avec suspicion de mastocytose [38].

3.5.3. Tests cutanés- IgE spécifiques (IgEs)

Les tests cutanés et IgEs aux venins d'hyménoptères chez les patients atteints d'AVH avec DMC sous-jacent ne sont souvent que faiblement positifs, et peuvent même être négatifs [12,16,31,39]. Dans l'étude hollandaise de Vos et al. sur 153 MSI avec AVH (guêpe *Vespula*), le taux moyen d'IgEs était de 0,61 kUA/L, contre 4,83 kUA/L en l'absence de mastocytose ($p < 001$). L'intervalle entre la réaction initiale et le dosage des IgEs semble jouer un rôle en cas de MSI sous-jacente : si l'intervalle entre la piqûre et le dosage des IgEs dépasse 3 ans, un taux d'IgEs > 0,35 kUA/L n'est retrouvé que chez 21 % des patients, alors que ce taux est > 0,35 kUA/L chez 80 % des patients quand l'intervalle est de moins de 3 ans. La meilleure précision diagnostique était obtenue en abaissant le seuil de positivité des IgEs au venin entier à 0,17 kUA/L et en rajoutant l'allergène moléculaire Ves v 5 avec un seuil de positivité de 0,11 kUA/L si les IgEs au venin entier étaient $\leq 0,17$ kUA/L. Les auteurs recommandent par ailleurs un dosage systématique des IgEs aux venins d'hyménoptères chez tout patient avec mastocytose au moment du diagnostic et à chaque nouvelle piqûre d'hyménoptère, et d'envisager une ITA en cas d'IgEs positives, du fait de la grande rareté des sensibilisations asymptomatiques aux venins d'hyménoptères chez ces patients [12]. Dans une autre étude, l'utilisation d'un seuil de détection d'IgEs à 0,10 kUA/L au lieu de 0,35 kUA/L et l'utilisation des allergènes moléculaires aux venins d'hyménoptères a permis de mettre en évidence une sensibilisation chez environ 8 % des patients atteints de DMC avec bilan négatif [39], mais il s'agissait de dosages effectués avec la technique Siemens Immulite®, pas forcément comparable à l'ImmunoCAP® de Thermo Fischer, et de prototypes non commercialisés de Siemens pour le dosage des allergènes moléculaires. En résumé, des taux d'IgEs aux venins d'hyménoptères entre 0,10 et 0,35 kUA/L doivent être considérés comme pertinents chez tout patient avec une histoire clinique évidente d'AVH, avec ou sans notion de mastocytose [40].

3.5.4. Diagnostic de DMC en cas d'AVH sévère

Le diagnostic de DMC chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptère est histologique et doit passer par un examen de la moelle osseuse (histologie, myélogramme, immunophénotypage, recherche de la mutation sur le gène *KIT* après ponction ou biopsie

médullaire), d'autant plus que le plus souvent les lésions cutanées typiques de mastocytose sont absentes [14,16,41,42]. Les DMC liés aux AVH sont des formes à charge tumorale très basse, ce qui se traduit par une coexistence de mastocytes normaux et d'un (très) faible nombre de mastocytes anormaux [14,16]. Par conséquent, le critère majeur de diagnostic de mastocytose (agrégats de mastocytes multifocaux et denses) est absent dans 50 % à 60 % des cas [41]. Pour cette même raison, afin de pouvoir détecter des mastocytes atypiques chez ces patients, il est primordial d'analyser en immunophénotypage au moins 1 à 3×10^6 cellules en utilisant une combinaison de 5 anticorps-CD45, CD117, CD34, CD25, et CD2-[23,34,43] et de rechercher la mutation du gène *KIT* avec des techniques ultrasensibles : les techniques allele-specific oligonucleotide quantitative PCR (aso-qPCR) et digital droplet PCR (ddPCR) seraient actuellement les deux techniques les plus sensibles pour une recherche quantitative de la mutation D816V, par contre les techniques un peu moins sensibles-nested reverse transcription-PCR followed by denaturing high-performance liquid chromatography of PCR amplicons (nested RT-PCR followed by D-HPLC of PCR amplicons) et peptide nucleic acid-mediated PCR (PNA-PCR)-ont l'avantage de permettre également la détection de mutations autres que D816V sur le gène *KIT* [23,34,42,44-46]. Une purification des cellules par fluorescence activated cell sorting (FACS) en combinaison avec ces techniques ultrasensibles peut permettre d'augmenter la sensibilité de détection de la mutation *KIT* [43,46].

En 2014, l'ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) a inclus le dépistage de la mutation du gène *KIT* dans le sang par technique ultrasensible dans l'algorithme diagnostique pour les patients avec suspicion de mastocytose [38], mais il n'est toujours pas disponible en routine en France actuellement. Une équipe danoise a récemment élaboré et validé une technique commerciale de dépistage de la mutation *KIT* dans le sang, le PentaBase 'PlentiPlex Mastocytosis' assay, certifié CE-IVD, qui aurait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 73 % et qui offrirait l'avantage d'être beaucoup plus simple que les tests développés en laboratoire lesquels demandent un personnel formé à la technique et une validation extensive de la méthode [47].

Pourquoi la ponction médullaire est-elle fortement recommandée en cas de suspicion de DMC ?

Le diagnostic de DMC chez les patients atteints d'AVH sévère est important pour plusieurs raisons :

- le risque de rechute sévère après l'arrêt d'une ITA au venin d'hyménoptère est le plus souvent lié à un DMC sous-jacent, et quelques cas d'anaphylaxie fatale sur repiqûre après l'arrêt d'une ITA ont été relatés, essentiellement par vespides. Une ITA à vie est alors proposée chez ces patients (voir ci-dessous) [17,18,27] ;
- par ailleurs un quart des patients avec DMC sous-jacent présentent une ostéoporose et une thérapie précoce peut dans ces cas diminuer le risque fracturaire [34,48] ;
- les patients atteints de mastocytose ont un risque plus élevé de tumeurs solides, surtout mélanome et autres tumeurs cutanées, et de maladies cardiovasculaires, et nécessiteraient une surveillance accrue à la recherche de ces maladies [49,50] ;
- en cas d'anesthésie générale, d'examen radiologique avec injection de produit de contraste ou de soins dentaires invasifs, des précautions sont nécessaires chez les patients atteints de DMC et concernent l'éviction de tout facteur pouvant entraîner une dégranulation mastocytaire (stress et angoisse, changement de température, friction et pression, médicaments histaminolibérateurs comme les produits de contraste d'osmolarité élevée, la codéine, les morphiniques, les curares atracurium et mivacurium, la vancomycine, les AINS). Par ailleurs une prémédication est souvent proposée [51].

4. L'alpha-tryptasémie héréditaire (ATH)

4.1. Définition

L'alpha-tryptasémie héréditaire est un trait génétique autosomique dominant décrit par Lyons et al. en 2016. Avec une prévalence de 5,5 % dans la population générale, c'est la cause la plus fréquente de tryptasémie basale élevée [52].

4.2. Physiopathologie

Les tryptases sont des protéases sériques proches de la trypsine, contenues dans les granules cytoplasmiques des mastocytes tissulaires dont elles représentent les protéines les plus abondantes, et ce de manière quasi spécifique, mais elles sont aussi accessoirement retrouvées dans les basophiles. La tryptase nécessite une protéolyse progressive et une stabilisation par des protéoglycanes d'héparine pour former l'enzyme mature composée de quatre sous-unités de bêta-tryptase (forme active sous forme de tétramère). C'est sous cette forme que la tryptase mature est stockée dans les granules cytoplasmiques du mastocyte et libérée lors de la dégranulation mastocytaire. En l'absence d'activation mastocytaire, la tryptase est continuellement produite par les mastocytes sous forme de pro-tryptases monomériques alpha, beta, gamma et epsilon, immatures et inactives, dont les pro-tryptases alpha et beta sont continuellement sécrétées dans le système vasculaire (tryptasémie basale) [32,53,54].

Les mutations du gène codant pour l'alpha-tryptase sont fréquentes, pouvant conduire à un déficit de transcription ou une altération des sites catalytiques. Il existe par ailleurs un polymorphisme des gènes codant pour l'alpha-tryptase responsable d'une fréquence très variable du nombre d'allèles selon la race et l'ethnie [32,53,54].

L'ATH est due à une augmentation des copies du gène *TPSAB1* sur le chromosome 16p13,3, codant pour l'alpha-pro-tryptase, allant jusqu'à quatre copies supplémentaires, ce qui conduit à une sur-expression et sécrétion en excès des pro-tryptases. Les individus possédant un nombre accru de copies *TPSAB1* ont toujours une tryptasémie basale de plus de 8 µg/L [54,55]. Il existerait une relation dose-effet entre nombre de copies du gène *TPSAB1*, taux de tryptasémie basale et symptômes cliniques d'activation mastocytaire [52,53,56]. Un copie supplémentaire du gène *TPSAB1* résulterait en un taux de tryptasémie basale de 15 ± 5 µg/L, deux copies supplémentaires en un taux de 24 ± 6 µg/L et quatre copies supplémentaires en un taux de 37 ± 14 µg/L [54].

4.3. Clinique et épidémiologie

Sur le plan clinique, les patients avec ATH sont fréquemment atteints de symptômes gastro-intestinaux comme le syndrome du côlon irritable et/ou de symptômes cutanés à type d'urticaire, angioedème, flush ou prurit. Il est à souligner que dans l'ATH les symptômes cutanés sont assez fréquents, contrairement aux patients atteints de mastocytose chez qui généralement ces symptômes sont absents. Par ailleurs, il a été retrouvé une association avec des anomalies des tissus conjonctifs comme l'hypermobilité articulaire et la rétention de la dentition primaire, des anomalies congénitales, des douleurs chroniques ou fatigue ainsi qu'avec un dysfonctionnement du système nerveux autonome pouvant être responsable d'hypotension orthostatique, de POTS (syndrome de tachycardie orthostatique posturale), de palpitations, de tachycardie ou de (pré)-syncope [52-55].

L'ATH est associée à un risque accru de SAMA, en particulier symptômes cardiovasculaires, et d'anaphylaxie sévère (grade 4) [54,56-58]. La prévalence d'anaphylaxie idiopathique sévère et d'AVH est environ de 17 % et 20 % respectivement chez les patients

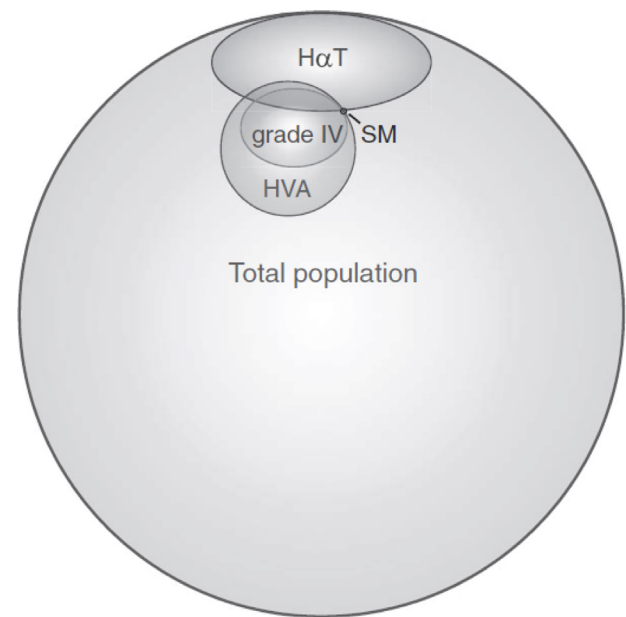


Fig. 2. Diagramme de Venn montrant la prévalence d'ATH, de mastocytose, d'AVH sévère (grade 4 suivant Müller) et d'AVH dans la population générale et l'association entre les différentes maladies. (d'après O'Connell et al. [58]). HαT : ATH, SM : mastocytose systémique, HVA : AVH.

avec ATH. L'ATH est un facteur de risque indépendant d'AVH sévère (grade 4 suivant Müller), et expliquerait l'élévation de la tryptasémie basale en l'absence de diagnostic de DMC chez ces patients [54,57,58].

Il existe par ailleurs une association spécifique entre ATH, DMC et AVH sévère (Fig. 2) [56-58]. Greiner et al. retrouvent une prévalence de 17,2 % d'ATH chez les patients atteints de mastocytose (contre 4,4 % dans la population contrôle), avec une association privilégiée pour les formes de MSI ou mastocytose systémique "pré-agressive" [56]. Cette association entre ATH et mastocytose serait spécifique, dans la mesure où la fréquence d'ATH dans d'autres hémopathies myéloïdes reste similaire à celle retrouvée dans le groupe contrôle sans hémopathie (5 % vs 3,9 % respectivement). Dans cette étude, une AVH est retrouvée chez 30 % des patients atteints de mastocytose avec ATH concomitante par rapport à 9,9 % des patients atteints de mastocytose sans ATH. Dans la cohorte multicentrique de Lyons et al. (Italie, Slovénie, USA), les auteurs retrouvent une prévalence d'ATH chez les patients atteints d'AVH de grade 4 avec DMC sous-jacent de 14,3 % dans la cohorte italienne et de 8,6 % dans la cohorte slovène, alors qu'elle n'est que de 5,5 % dans la population générale [57]. Dans cette même étude, 90 % des patients de la cohorte américaine avec ATH et mastocytose concomitante avaient présenté une anaphylaxie par rapport à 43 % des patients atteints de mastocytose seule. Chez le patient atteint de mastocytose, l'ATH amplifierait le risque d'anaphylaxie, peu importe sa cause. En plus, l'association des deux maladies aurait un effet additif ou synergique sur la sévérité de l'anaphylaxie. [57].

4.4. Diagnostic

L'ATH peut être diagnostiquée par un test génétique en utilisant une digital droplet PCR (ddPCR) sur un échantillon de sang. Le dépistage de l'ATH est utile pour le diagnostic et l'évaluation du risque d'un SAMA et d'une anaphylaxie sévère, étant donné que sur le plan clinique un DMC ne peut être distingué d'une ATH et que les deux maladies peuvent coexister avec effet additif [57,59]. Un test positif pour l'ATH n'exclut donc pas un DMC, par contre dans certains cas il pourrait faire différer la recherche d'un DMC par ponction

médullaire, du fait que la stratégie thérapeutique est la même pour les deux maladies (traitement symptomatique de l'activation mastocytaire et ITA en cas d'AVH associée) [59]. Le dépistage de l'ATH n'est pour le moment pas disponible en routine en France, mais certains laboratoires peuvent le pratiquer à l'étranger, notamment en Belgique.

5. ITA au venin d'hyménoptère et DMC ou tryptasémie basale élevée

Une ITA en cas d'AVH chez les patients atteints de DMC et/ou ATH est indispensable compte tenu du risque vital encouru. Elle est proposée suivant les consensus sur l'AVH comme pour tout autre patient porteur d'un AVH sévère, le plus souvent par protocole ultra-rush ou rush [28,60]. Chez le patient porteur de DMC, une double ITA aux venins d'abeille et de guêpe est volontiers envisagée en cas de sensibilisation aux deux venins, attitude logique si l'insecte piqueur n'a pas pu être identifié par le patient [3,28,60], mais attitude également à discuter pour les patients ayant pu identifier l'insecte piqueur, car en cas de mastocytose, une sensibilisation sans notion d'allergie entraînerait déjà un risque important de réaction sévère lors d'une piqûre ultérieure [12].

L'ITA est généralement bien tolérée, même si certaines études relatent un plus grand risque de réactions adverses [28,61,62]. Une prémédication par antihistaminiques est recommandée pour toute mise en route d'ITA au venin d'hyménoptère afin de diminuer les effets secondaires [28], elle pourra être utilisée à plus forte dose (au moins double dose) chez le patient avec DMC et/ou ATH dans le but de minimiser une éventuelle dégranulation mastocytaire. En cas de réaction sévère dans le décours d'une ITA au venin d'hyménoptère, une reprise sous prémédication par omalizumab peut être envisagée ; ce traitement permet de reprendre l'immunothérapie sans effets secondaires [3,28,60,63,64].

Du fait que certains patients avec DMC sont incomplètement protégés par une ITA aux doses de maintien usuelles (100 µg) et peuvent présenter des réactions anaphylactiques très sévères lors d'une repiqûre sous ITA, une dose d'entretien de 200 µg est souvent envisagée [3,28]. Il est logique de proposer cette même attitude pour les patients atteints d'ATH, non seulement parce qu'il s'agit toujours de patients ayant fait des anaphylaxies sévères mais aussi parce que l'ATH est fréquemment associé à une mastocytose [57,58]. L'ITA sera maintenue de manière prolongée, généralement à vie, du fait d'un risque important de rechute sévère et parfois fatale après discontinuation de l'ITA [12,27].

Par ailleurs, le port à tout moment d'une trousse d'urgence complète avec deux stylos d'adrénaline est conseillé aux patients avec DMC et/ou ATH ; cette recommandation est également valable pour les autres patients en cours d'ITA au venin d'hyménoptère [3,28,65].

6. Conclusion - "take-home messages"

A peu près 8 % des patients allergiques au venin d'hyménoptère présentent un DMC sous-jacent. Une ATH est retrouvée chez au moins 8,5 % des patients présentant une AVH de grade 4 suivant Müller [14,57,58].

La mastocytose, tout comme l'âge avancé, a été identifiée comme facteur de risque majeur d'anaphylaxie fatale aux venin d'hyménoptère [15].

L'absence de manifestation cutanée avec symptômes cardiovasculaires prédominants (présyncope, syncope) après piqûre d'hyménoptère est considérée comme le facteur le plus prédictif pour identifier ces patients avec AVH atteints de DMC sous-jacent [14].

Une rechute (très) sévère d'anaphylaxie après ITA bien conduite doit faire rechercher un DMC [27].

Une tryptasémie basale normale n'exclut aucunement un DMC [34,35]. Les patients atteints d'ATH ont toujours une tryptasémie basale $\geq 8 \mu\text{g/L}$ [54,57].

Le score REMA est un outil de diagnostic permettant d'identifier les patients suspects de DMC sous-jacent [37].

Une recherche de sensibilisation aux venins d'hyménoptère devrait être proposée à tout patient atteint de DMC au moment du diagnostic et à chaque nouvelle piqûre d'hyménoptère, et une ITA préventive devrait être discutée en cas de sensibilisation, particulièrement au venin de guêpe, car les sensibilisations asymptomatiques sont rares chez ces patients [12].

Le diagnostic de DMC est important non seulement sur le plan du maintien ou non de l'ITA [12,27], mais aussi du fait d'un risque accru d'ostéoporose, de cancers solides, notamment cutanés, et de maladies cardiovasculaires [34,48-50].

Il existe une association spécifique entre DMC, ATH et AVH. Chez le patient porteur d'une mastocytose, l'ATH augmenterait le risque d'anaphylaxie et sa sévérité [56,57].

L'ITA est indispensable chez tout patient présentant une AVH et porteur d'un DMC et/ou d'une ATH concomitants et cette ITA devrait être poursuivie à vie du fait d'un risque élevé de rechute d'anaphylaxie sévère et parfois fatale à l'arrêt de l'immunothérapie [12,27].

Une prémédication par omalizumab peut être envisagée en cas de réaction systémique dans le décours d'une ITA au venin d'hyménoptère chez le patient avec DMC et/ou ATH, afin de pouvoir reprendre l'immunothérapie sans effets secondaires [3,28,60,63-65].

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-404.
- [2] Müller UR. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141-56.
- [3] Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29:180-205.
- [4] Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169-78.
- [5] Greenberger PA. Fatal and Near-fatal Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:375-86.
- [6] Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420-7.
- [7] Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1125-33.
- [8] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96:508-25.
- [9] Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Update on mastocytosis (Part 1): pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2016;107:5-14.
- [10] Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:153-64.
- [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;44:121-9.
- [12] 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;5:1264-71.
- [13] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- [14] Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera anaphylaxis and c-kit mutations: an unexpected association. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:49.
- [15] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535-45.

- [16] Álvarez-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;133:520–8.e5.
- [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] Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:162–3.
- [19] Seidel S, Voller B, Geusau A, Wöhrl S. Severe anaphylaxis to hymenoptera stings: does the basal serum tryptase concentration really matter? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:185–7.
- [20] Gülen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk factor analysis of anaphylactic reactions in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1248–55.
- [21] Blank S, Pehlivanli S, Methe H, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, Horny H-P, et al. Fatal anaphylaxis following a hornet sting in a yellow jacket venom-sensitized patient with undetected monoclonal mast cell activation syndrome and without previous history of a systemic sting reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:401–3, e2.
- [22] Chatain C, Sedillot N, Thomas M, Pernollet M, Bocquet A, Boccon-Gibod I, et al. Fatal hymenoptera venom anaphylaxis by undetected clonal mast cell disorder: A better identification of high risk patients is needed. *Rev Med Int* <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.08.005>.
- [23] Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:455–68.
- [24] Gülen T, Hägglund H, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1179–87.
- [25] Carter MC, Akin C, Castells MC, Scott EP, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis yardstick: Practical recommendations for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:16–27.
- [26] Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:942–52.
- [27] Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic reactions after discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy: a clonal mast cell disorder should be suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1368–72.
- [28] Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [29] Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines: BSACI venom allergy guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201–20.
- [30] Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852–4, e23.
- [31] Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotype. *Front Immunol* 2020;11:579409.
- [32] Platzgummer S, Bizzaro N, Bilò MB, Pravettoni V, Cecchi L, Sargentini V, et al. Recommendations for the use of tryptase in the diagnosis of anaphylaxis and clonal mast cell disorders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020;52:51–61.
- [33] Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evidence and perspectives. *Front Immunol* 2019;10:494.
- [34] 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;136:135–9.
- [35] Farioli L, Losappio L, Schroeder J, Preziosi D, Scibilia J, Caron L, et al. Basal tryptase levels can predict clinical severity in hymenoptera venom anaphylaxis and ischemic cardiovascular disorders. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29:162–4.
- [36] van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JGR, van der Heide S, Kluin-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;132:125–30.
- [37] Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, 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;157:275–80.
- [38] Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267–74.
- [39] Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy* 2016;71:651–60.
- [40] Bilò MB, Ollert M, Blank S. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:614–22.
- [41] Alvarez-Twose I, Matito A. Mastocytosis presenting as insect anaphylaxis: gender differences and natural history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:468–74.
- [42] Cortazar JM, Dorfman DM. Mast cell disease assessment by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med* 2017;37:869–78.
- [43] Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JMT, Perbellini O, Mayado A, Alvarez-Twose I, et al. Flow cytometry in mastocytosis: utility as a diagnostic and prognostic tool. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:297–313.
- [44] Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015;29:1223–32.
- [45] Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Simonitsch-Klupp I, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Digital PCR: a sensitive and precise method for KIT D816V quantification in mastocytosis. *Clin Chem* 2018;64:547–55.
- [46] Muñoz-González JJ, García-Montero AC, Orfao A, Álvarez-Twose I. Pathogenic and diagnostic relevance of KIT in primary mast cell activation disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021. S1081-1206(21)00513-5.
- [47] Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Möller MB, Broesby-Olsen S. Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Clinical validation of a new commercial highly sensitive KIT D816V mutation analysis in mastocytosis. *Allergy* 2020;75:1489–91.
- [48] Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, Bonifacio M, Zanotti R. Bone disease in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:443–54.
- [49] Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Möller 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;91:1069–75.
- [50] Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, Menzen M, Afrin LB. Risk of solid cancer in patients with mast cell activation syndrome: results from Germany and USA. *F1000Res* 2017;6:1889.
- [51] Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluin-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:304–9.
- [52] Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564–9.
- [53] Khoury P, Lyons JJ. Mast cell activation in the context of elevated basal serum tryptase: genetics and presentations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:55.
- [54] Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:483–95.
- [55] Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3549–56.
- [56] Greiner G, Sprinzel B, Górski A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 2021;137:238–47.
- [57] Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Selb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:622–32.
- [58] O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:431–7.
- [59] Carrigan C, Milner JD, Lyons JJ, Vadas P. Usefulness of testing for hereditary alpha tryptasemia in symptomatic patients with elevated tryptase. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2066–7.
- [60] Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:244–58.
- [61] Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:474–8.
- [62] 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.
- [63] Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:266–70.
- [64] Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2020;50:654–61.
- [65] Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Niedoszytko M, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci* 2020;21:9030.