

Hypersensibilité aux venins d'hyménoptères: le point en 2023

Dr MHEDI BELKONIENE³, Dr MAXIME RINGWALD³, Dre ANNETTE LEIMGRUBER³ et Pr YANNICK D. MULLER³

Rev Med Suisse 2023; 19: 663-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.821.663

L'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères est une thématique importante en allergologie. La disponibilité limitée des produits de désensibilisation a forcé les centres universitaires suisses à adapter leurs pratiques médicales diagnostique et thérapeutique. Dans cet article, nous discutons des différentes sérologies recombinantes disponibles, comment aborder le dépistage de la mastocytose systémique indolente et, finalement, les différents schémas de désensibilisation à base d'une formulation aqueuse ou dépôt adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Hymenoptera venom allergy: what's new in 2023

Hymenoptera venom allergy is a central thematic in allergology. The recent limitation in the obtention of certain venom products has forced Swiss centers to adapt their diagnostic and therapeutical approaches. In this review, we will discuss diagnostics tools using recombinants serologies, recent recommendations for the screening of indolent systemic mastocytosis and the different immunotherapy protocols available for venom desensitization using aqueous and aluminum hydroxide-adsorbed purified venoms.

INTRODUCTION

Les réactions d'hypersensibilité immédiates aux venins d'hyménoptères sont fréquentes (0,3-7,5%) avec un taux de mortalité estimé à 0,03-0,48/1000000 d'habitants/an.¹ L'ordre des hyménoptères est réparti en plusieurs familles dont: les *Apidae* qui regroupent les bourdons (*Bombus*) et les abeilles (*Apis*), ainsi que la famille des *Vespidae* qui regroupent les guêpes (*Vespa*), les frelons (*Vespa*) et les polistes (*Polistinae*).² Reconnaître l'hyménoptère responsable de la piqûre peut être difficile mais cette étape est essentielle pour la prise en charge allergologique. L'interrogatoire, notamment, portera sur le contexte (milieu fleuri ou ville avec nourriture sucrée à proximité), les circonstances de piqûre (profession, saison), le nombre de piqûres, la présence de dard et poche à venin (parle en faveur d'une piqûre d'abeille). Ensuite, il sera important de définir la gravité de la réaction d'hypersensibilité, selon 3 catégories principales:¹

1. les réactions locales étendues (un érythème induré de > 10cm persistant > 72 heures mais sans atteinte systémique).
2. Les réactions systémiques allergiques sans signes de gravité (atteinte cutanée isolée).
3. Les anaphylaxies (associées à une atteinte digestive, respiratoire, et/ou hémodynamique).

Dans cet article, nous allons brièvement discuter des moyens diagnostiques et des traitements de désensibilisation actuellement disponibles.

OUTILS DIAGNOSTIQUES

Pour poser le diagnostic d'une hypersensibilité aux hyménoptères, il faut confirmer la présence d'une sensibilisation. Cette démarche est utile seulement si une désensibilisation est envisagée. Jusqu'à peu, les tests cutanés étaient utilisés en première intention comme moyen diagnostique et basés sur des extraits totaux de venin aqueux purifiés. Malheureusement, ces produits n'étant plus disponibles, car non homologués en Suisse, les tests cutanés ne peuvent plus être facilement pratiqués.

Actuellement, le bilan s'appuie donc essentiellement sur le dosage des IgE sériques. Il regroupe les extraits totaux de venin et un dosage des IgE dirigées contre les principaux recombinants (dérivés synthétiques des extraits de venin). L'intérêt des extraits totaux est qu'ils contiennent l'ensemble des protéines potentiellement impliquées dans une réaction allergique, alors que les recombinants sont spécifiques à une structure protéique contenue dans le venin. Le désavantage des extraits totaux de venin est qu'ils peuvent être faussement positifs en présence d'anticorps ciblant les déterminants carbohydrates cross-réactifs (CCD), c'est-à-dire des structures saccharidiques aspécifiques. Une sensibilisation CCD peut être confirmée par des sérologies contre la broméline (mxf3). Leur positivité rend alors nécessaire l'analyse des IgE recombinants.

Les recombinants spécifiques de l'abeille sont les Api m1, 3, 4 et 10 (tableau 1). En pratique clinique, nous effectuons en première intention le dosage de l'Api m1, une phospholipase A2 qui est un allergène majeur présent en grande quantité dans le venin d'abeille. Un allergène majeur se définit par une positivité dans > 50% de la population allergique. Dans le cadre de l'Api m1, une sensibilisation est retrouvée chez 57 à 97% des patients.³

L'analyse d'un autre recombinant, souvent considéré comme majeur, l'Api m10 (icarapine), est actuellement aussi implémentée dans la routine diagnostique.^{3,4} Cette sensibilisation avait longtemps été méconnue car la quantité d'icarapine dans le venin d'abeille est très faible et sa stabilité mauvaise.⁴ En plus d'être spécifique à l'abeille, une sensibilisation Api m10 a été associée à de mauvaises réponses à la désensibilisation.⁵ Icarapine est d'ailleurs un nom artificiel, combinant les termes Icarus de la mythologie grecque et apis du genre abeille qui reflète sa nature instable et rebelle.⁴

³Service d'immunologie et allergie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
mhedi.belkoniene@chuv.ch | maxime.ringwald@chuv.ch | annette.leimgruber@chuv.ch
yannick.muller@chuv.ch

Les Api m3 et 4 sont des *allergènes mineurs* qui ne sont pas dosés en pratique quotidienne. Notons que la méllittine (Api m4), sous sa forme tétramérique, induit des pores transmembranaires. Ceci provoque une destruction cellulaire responsable de la douleur. Une sensibilisation Api m4 semble prédire des réactions locales plus importantes lors des désensibilisations et pourrait donc être plus souvent analysée dans le futur³ (**tableau 1**).

Concernant la guêpe, le recombinant dosé en première intention est le Ves v5 (antigène 5), un allergène majeur positif chez 82 à 98% des personnes allergiques à la guêpe. En effet, ce composant est abondant dans le venin de guêpe et de poliste, même si sa fonction biologique n'est à ce jour pas très claire. L'analyse si négative peut être complétée par rVes v1, une phospholipase A1 spécifique de la guêpe, positive chez 39-66% des personnes allergiques.³

Finalement, il existe aussi de nombreux composants dans les venins d'abeille et de guêpe qui peuvent provoquer des réactions croisées (**tableau 1**). Il s'agit principalement des hyaluronidases et des dipeptidyl peptidases. Leurs intérêts dans la routine diagnostique sont donc limités car non discriminants entre la guêpe et l'abeille.

Le *test d'activation des basophiles* est un test de laboratoire disponible qui peut être utile en cas de suspicion clinique élevée malgré des sérologies négatives,¹ pour aider à discriminer les cas de double sensibilisation,³ et dans le suivi des thérapies de désensibilisation.⁶ Il consiste à exposer les basophiles du sang au venin de guêpe et/ou d'abeille. En cas de sensibilisation, ces cellules vont «dégrader» en présence de l'allergène. Cette «dégraderation» se mesure indirectement par des techniques de cytométrie de flux et le niveau d'expression du CD63.⁶ L'avantage de ce test est qu'il est «fonctionnel» contre l'ensemble du venin et permet de titrer la réponse des basophiles du patient en fonction de la dose de venin utilisée. Il a néanmoins un coût légèrement plus élevé qu'une sérologie.

DÉPISTAGE DE LA MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE INDOLENTE

La mastocytose systémique indolente, une maladie clonale du mastocyte (MCM), est rare avec une prévalence estimée à

1/10 000.⁷ Elle est plus souvent associée aux hypersensibilités au venin d'hyménoptères avec un risque estimé 9 fois plus grand que dans la population générale.⁷ Par ailleurs, elle est associée à un risque d'échec de désensibilisation après son arrêt, d'où le conseil de poursuivre ce traitement à vie.⁸ Il est donc important d'évoquer ce diagnostic lors d'une réaction sévère et en cas d'échec de traitement.

Le diagnostic définitif de MCM nécessite une biopsie de moelle, ce qui dans la pratique est compliqué à obtenir. Un outil de dépistage de la MCM a ainsi été développé, le score REMA (**tableau 2**) dont la sensibilité est de 92% et la spécificité de 67%.⁹ Ce dernier a également été évalué chez des patients avec une tryptase basale plus basse (entre 6,4 et 11,4 ng/l).¹⁰ Dans ce cas, un score REMA > 2 permet de dépister une MCM avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 79%. La sensibilité du score REMA (si < 2) peut être augmentée par une PCR du cKIT muté (d618) dans le sang, un critère de classification de la MCM.^{10,11} L'analyse du cKIT muté a néanmoins une sensibilité faible (55%) malgré son excellente spécificité (100%). Il n'y a pas encore de recommandations officielles à ce propos.¹⁰ À noter que le dépistage de l'alpha tryptasémie, une condition autosomale dominante caractérisée par des copies multiples du gène de l'alpha tryptase et des réactions de plus grande sévérité, ne semble pas utile car non prédictif d'une MCM.⁹

Finalement, il existe des cas de MCM avec anaphylaxie fatale où la sensibilisation aux hyménoptères a été manquée dans la première évaluation. Il a ainsi été suggéré de réduire les seuils de positivité des sérologies spécifiques IgE de 0,35 kUA/l (kilo-unités d'IgE anti-allergène par litre) à 0,17 kUA/l.¹² Cette valeur seuil (sensibilité 83,6%, spécificité 85,0%) est donc à considérer dans les cas d'anaphylaxie avec une anamnèse claire où le bilan n'a pas été contributif.

TRAITEMENT DE L'HYPERSENSIBILITÉ AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES

Pour le médecin de premier recours, il convient d'évaluer l'intérêt d'une trousse d'urgence. Des antihistaminiques en réserve sont en principe suffisants en cas de réaction non sévère (cutanée isolée, réaction locale élargie).¹ Pour les anaphylaxies, il est important d'équiper les patients d'un auto-injecteur

TABLEAU 1 Principaux recombinants et leurs caractéristiques

Hyménoptères	Recombinants	Protéines	Spécificités	Utilités cliniques
Abeille	Api m1	Phospholipase A2	Spécifique	Allergène majeur
Abeille	Api m2	Hyaluronidase	Réactivité croisée avec Ves v2	Allergène mineur, non réalisé
Abeille	Api m3	Phosphatase acide	Spécifique	Non réalisé en routine, ajouté selon contexte
Abeille	Api m4	Méllittine	Spécifique	Non réalisé en routine, ajouté selon contexte
Abeille	Api m5	Dipeptidyl peptidase 4	Réactivité croisée avec Ves v3	Allergène mineur, non réalisé
Abeille	Api m10	Icarapine	Spécifique	Peut avoir un impact thérapeutique
Guêpe	Ves v1	Phospholipase A1	Spécifique	Non réalisé en routine, ajouté selon contexte
Guêpe	Ves v2	Hyaluronidase	Réactivité croisée avec Api m2	Non réalisé
Guêpe	Ves v3	Dipeptidyl peptidase	Réactivité croisée avec Api m5	Non réalisé
Guêpe	Ves v5	Antigène 5	Spécifique	Allergène majeur

TABLEAU 2

Score REMA dans l'évaluation de la mastocytose

Le score REMA se base sur des caractéristiques cliniques. Un score > 2 est suspect d'une maladie clonale du mastocyte.

Homme/femme	+1/-1
Absence de symptômes cutanés	+1
Présence de symptômes cutanés	-2
Présence de présyncope/syncope	+3
Tryptase basale < 15 ng/l	-1
Tryptase basale > 25 ng/l	+2

d'adrénaline en intramusculaire en plus de 2 comprimés d'antihistaminique et de 50mg de prednisone. Concernant les réactions systémiques sans critères pour une anaphylaxie, l'indication à la trousse d'urgence avec adrénaline est en pratique souvent discutée avec le-la patient-e selon les risques d'exposition sachant qu'elle est parfois associée à une diminution de la qualité de vie du fait de l'anxiété qu'elle peut générer.¹³

La Société académique européenne pour l'allergologie et l'immunologie clinique (EAACI) a émis des recommandations concernant l'initiation des thérapies de désensibilisation (**tableau 3**).¹ Globalement, elle est souhaitable en cas d'anaphylaxie, envisageable lors de réaction systémique simple, si la qualité de vie en est très affectée, et non nécessaire en cas de réactions locales étendues (sauf exception, par exemple, lors d'exposition/piqûres répétées).

Les produits d'immunothérapie sont fabriqués directement à partir de venins d'abeille et de guêpe.¹⁴ Concernant les abeilles, le venin est collecté par électrostimulation par l'intermédiaire d'une grille métallique, ce qui provoque la libération du venin sans les blesser. Le venin de guêpe est lui obtenu à partir de plusieurs genres de guêpes (jusqu'à 5) congelées vivantes et chez qui le dard a été arraché mécaniquement.

À partir de là, les produits se divisent en 3 grandes classes: a) aqueux non purifiés; b) aqueux purifiés et c) purifiés adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium.¹⁵ La purification consiste en la séparation du venin des autres molécules de bas poids moléculaire (histamine, dopamine et autres petites molécules) avant la lyophilisation. Concernant les produits aqueux non purifiés, ils ne sont pas homologués en Suisse mais principalement utilisés aux États-Unis.¹⁵ Les produits aqueux purifiés sont homologués en Europe mais pas en Suisse (probablement par manque d'intérêt des pharmas), ce qui rend leur obtention compliquée, leur utilisation délicate et nécessite l'accord préalable de l'assurance. Il existe actuellement deux produits, le Venomil et l'Alutard Lyophilisier (**tableau 4**). Leur avantage est qu'ils peuvent être utilisés (contrairement à la forme dépôt) pour des protocoles de désensibilisation rapide (ultra-rush) et permettent d'obtenir une protection rapide en 24 heures seulement (100 µg de venin administré). Actuellement, il n'existe pas d'étude randomisée et contrôlée comparant l'efficacité des 2 produits aqueux purifiés sur le marché. Néanmoins, la production de Venomil utilise une méthode différente de purification permettant de conserver l'Api m10, non retrouvé dans les autres produits disponibles.¹⁶ L'intérêt de privilégier cette formula-

TABLEAU 3

Recommandations concernant l'initiation d'une désensibilisation

Niveaux d'évidence: I: revue systématique, méta-analyse, essai randomisé contrôlé. II: groupes, études non randomisées. III: un groupe non randomisé (avant-après). IV: étude descriptive. V: opinion d'expert, rapport de cas.

^a Confirmée par une étude récente (PMID 33605465).

IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;

VIT: immunothérapie (de désensibilisation) au venin.

Recommandations	Niveaux d'évidence
La VIT est recommandée en cas d'anaphylaxie	I
La VIT est recommandée en cas de réaction allergique systémique (cutanée limitée) si la qualité de vie est réduite	I
La VIT peut être envisagée en cas de réaction locale élargie compliquée et/ou récurrente pour réduire la durée et la taille de nouvelles réactions locales élargies	II
La VIT n'est pas recommandée chez les personnes sensibilisées sans réaction allergique	IV
La VIT n'est pas recommandée en cas de réactions atypiques pour une allergie immédiate	V
La VIT peut être initiée en cas de maladie cardiovasculaire si cette dernière est stable	IV
Les bêtabloquants et les IECA peuvent être continués en cas de VIT	IV ^a
La VIT peut être recommandée en cas de maladie oncologique stable ou en rémission	IV
La VIT peut être recommandée en cas de maladie auto-immune si cette dernière est stable	IV
La VIT ne devrait pas être initiée pendant la grossesse mais elle peut être poursuivie durant cette dernière	IV

(Adapté de réf.¹).

tion chez les personnes sensibilisées à Api m10 est supposée, mais pas encore démontrée.¹⁷

Concernant la forme dite de dépôt (Alutard SQ), le venin a aussi été purifié mais a ensuite été adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium (**tableau 4**). Ceci permet une libération progressive et prolongée de l'extrait de venin après injection.¹⁵ Par ailleurs, l'aluminium agit comme adjuvant. Cette formulation est la seule formellement homologuée en Suisse mais n'est, par contre, pas applicable pour les protocoles de désensibilisation rapide (ultra-rush). À noter que le relais d'un produit aqueux vers une forme dépôt peut ensuite être effectué sans problème avec sûreté.¹⁸ Plusieurs protocoles d'ascension de dose ont été comparés avec la forme dépôt Alutard SQ. Le schéma officiel recommandé est de 16 semaines, ce qui est long et parfois astreignant pour les patients. Si justifié, il semblerait possible de réduire ce temps à 9 semaines¹⁹ et même à 7 semaines pour la guêpe (**tableau 5**).²⁰

La dose d'entretien recommandée est de 100 µg de venin, correspondant à environ 2 piqûres d'abeille et 30-50 piqûres de guêpe. Une dose de 200 µg peut être considérée chez les patients ayant développé des réactions systémiques sous immunothérapie de 100 µg ou chez ceux à risques (apiculteurs). L'utilisation de produits dépôts permet un espacement plus important des doses, jusqu'à 8 semaines d'intervalle (dès la 3^e année).¹ La durée de la désensibilisation est en principe de 5 ans, mais doit être éventuellement prolongée en cas de

TABLEAU 4 Principaux produits d'immunothérapie et leurs caractéristiques

^a Non homologué en Suisse, obtention possible après accord préalable de l'assurance maladie.

	ALUTARD SQ	ALK-Lyophilisiert	VENOMIL, Bencard
Types de produit	Produit purifié avec aluminium (forme dépôt)	Produit purifié aqueux	Produit purifié aqueux
Utilisation	Schéma standard et maintenance	Ultra-rush	Ultra-rush et maintenance. Avec albumine humaine
Adjuvant	Hydroxyde d'aluminium	-	-
Recombinants (concernant les produits provenant d'abeilles)	Api m1, Api m2	Api m1, Api m2, Api m5 (faible quantité)	Api m1-3, Api m5 et Api m10
Galénique et conservation	Liquide	Lyophilisé/reconstitution avec albumine humaine (ALK diluent)	Lyophilisé/reconstitution avec albumine humaine
Fabricant	ALK	ALK	BENCARD via pharmacie Apodro
Péremption	Selon emballage	Non reconstitué: 2ans ALK diluent 30mois	Si reconstitué à 100 µg: 6mois Non reconstitué: 4ans
Espacement des doses	4-8 semaines	4-6 semaines	4-6 semaines
Interchangeabilité	Pas de changement étudié pour d'autres formes	Changement pour forme dépôt	Changement pour forme dépôt
Disponibilité	Disponible	Non disponible ^a	Non disponible ^a

TABLEAU 5 Comparaisons de 3 protocoles d'ascension de dose pour l'immunothérapie (jusqu'à 100 µg)

^aProtocole publié; ^b Protocole selon le Compendium.

	Protocole ultra-rush	Protocole de 7 semaines ^{a 20}	Protocole de 9 semaines ^{a 19}	Protocole de 16 semaines ^b
Semaine 1 (dose µg)	0,1, 1, 10, 20, 30, 50 (à 1 heure d'intervalle)	1	0,1	0,02
Semaine 2	-	5	1	0,04
Semaine 3	50 et 50 à 1 heure	10	5	0,08
Semaine 4	-	20	10	0,2
Semaine 5	100	40	20	0,4
Semaine 6		60	40	0,8
Semaine 7		80	60	2
Semaine 8		100	80	4
Semaine 9			100	6
Semaine 10			-	8
Semaine 11			100	10
Semaine 12				20
Semaine 13				40
Semaine 14				60
Semaine 15				80
Semaine 16				100
Produits	Produit purifiés aqueux	Forme dépôt	Forme dépôt	Forme dépôt
Hyménoptère étudié	Guêpe et abeille	Guêpe	Guêpe et abeille	Guêpe et abeille

réaction sévère, et/ou d'exposition à risque ou encore de MCM.

CONCLUSION

L'allergie aux venins d'hyménoptères nécessite un diagnostic de sensibilisation en plus d'une clinique compatible. Sa prise

en charge est basée sur la réassurance selon la réaction, des conseils de prévention d'une nouvelle piqûre, la prescription d'un kit d'urgence et d'une immunothérapie spécifique en cas de besoin. En Suisse, suite à l'arrêt de distribution des produits aqueux qui étaient utilisés tant au niveau diagnostique (tests cutanés) que thérapeutique (immunothérapie selon protocole d'ultra-rush), les centres doivent s'adapter en gardant en perspective l'intérêt des patient-e-s.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

M. Belkoniene: <https://orcid.org/0000-0001-9643-4927>

M. Ringwald: <https://orcid.org/0000-0002-1443-2205>

Y. D. Muller: <https://orcid.org/0000-0003-0513-7156>

IMPLICATIONS CLINIQUES

- Le diagnostic de l'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères est essentiellement basé, en Suisse, sur les sérologies.
- L'immunothérapie de désensibilisation est recommandée en cas d'anaphylaxie (associée à une atteinte digestive, respiratoire, et/ou hémodynamique) et moins en cas d'atteinte cutanée isolée.
- En cas de réactions sévères aux piqûres d'hyménoptères en l'absence d'atteinte cutanée concomitante, il faut évoquer la mastocytose systémique indolente en s'aidant du score REMA.
- Les venins d'hyménoptères sous forme dépôt (Alutard SQ) sont, en Suisse, les seuls produits formellement homologués. Ils ne permettent pas d'offrir une protection immédiate contrairement aux solutions aqueuses dont l'utilisation doit être motivée auprès de l'assurance et des patients.

1 **Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):744-64.

2 *Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F. Allergie aux venins d'hyménoptères: nouveautés diagnostiques et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 2011 Avr 20;7(291):844-9.

3 **Blank S, Bilò MB, Grosch J, et al. Marker allergens in Hymenoptera venom allergy – Characteristics and potential use in precision medicine. *Allergo J Int*. 2021 Feb;30(1):26-38.

4 Jakob T, Rauber MM, Perez-Riverol A, Spillner E, Blank S. The Honeybee Venom Major Allergen Api m 10 (Icarapin) and Its Role in Diagnostics and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jun 16;20(9):48.

5 Frick M, Fischer J, Helbling A, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1663-71.e9.

6 *Bokanovic D, Arzt-Gradwohl L, Schwarz I, et al. Possible utility of

basophil activation test in dual honeybee and vespid sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):392-4.e5.

7 Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 May;34(2):283-95.

8 Rüeff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736-46.

9 Schuler CF, Volertas S, Khokhar D, et al. Prevalence of mastocytosis and Hymenoptera venom allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1316-23.

10 *Onnes MC, Alheraky A, Nawijn MC, et al. Detection of clonal mast cell disease in wasp venom allergic patients with normal tryptase. *Clin Transl Allergy [En ligne]*. 2022 Sep 7;12(9). (Cité le 1^{er} mars 2023). Disponible sur: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ct2.12174

11 Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and

highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011 Mar;13(2):180-8.

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 Sep-Oct;5(5):1264-71.

13 Oude Elberink JNG, De Monchy JGR, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jul;110(1):174-82.

14 Plunkett G, Jacobson RS, Golden DBK. Hymenoptera venoms used to produce allergen extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jun;118(6):649-54.

15 *Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Purified vs. nonpurified venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):330-6.

16 Blank S, Etzold S, Darsow U, et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of

honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Oct 3;13(10):2482-9.

17 Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, et al. Prospective studies are needed to elucidate the clinical impact of predominant Api m 10 sensitization. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):687-9.

18 *Stoeyesandt J, Trautmann A. Lessons from times of shortage: Interchangeability of venom preparations and dosing protocols. *Allergy*. 2019 Jul;74(7):1392-5.

19 Gutiérrez Fernández D, Moreno-Ancillo A, Fernández Meléndez S, et al. Insect Venom Immunotherapy: Analysis of the Safety and Tolerance of 3 Buildup Protocols Frequently Used in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016 Dec 19;26(6):366-73.

20 Schrautner C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespil venom. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):678-80.

* à lire

** à lire absolument