

Revue générale

Allergie aux piqûres de moustiques

Mosquito bite allergy

H. Viniaker^a, F. Lavaud^{b,*}

^a Vitry-le-François, 51300 France

^b Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

Reçu et accepté le 28 septembre 2005

Disponible sur internet le 28 octobre 2005

Résumé

À l'inverse des piqûres d'hyménoptères, les réactions systémiques de type anaphylactique aux piqûres de moustiques sont extrêmement rares. Les piqûres de moustiques provoquent habituellement chez les patients allergiques des réactions cutanées immédiates ou/et tardives dans lesquelles sont impliquées les IgE, les IgG ou, pour les réactions tardives le système lymphocytaire. Ces lésions cutanées, qui peuvent se prolonger plusieurs jours, sont douloureuses, pénibles à supporter et elles altèrent la qualité de vie des sujets atteints. Les enfants, n'ayant pas de protection naturelle vis-à-vis des allergènes de moustiques, sont particulièrement exposés, notamment dans les zones fortement infestées par les moustiques. Bien qu'il existe une désensibilisation naturelle après des piqûres répétées pendant un temps prolongé, une immunothérapie, réalisée actuellement avec des extraits de corps totaux non standardisés, a parfois été discutée en complément de mesures préventives bien codifiées. L'identification et l'utilisation récente des allergènes principaux de la salive des moustiques et l'obtention d'allergènes recombinants croisant pour les différentes espèces de moustiques devraient permettre d'améliorer à l'avenir le diagnostic et le traitement par immunothérapie des réactions aux piqûres de moustiques invalidantes chez les patients allergiques.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

In contrast to hymenoptera stings, anaphylactic reactions due to mosquito bites are very rare. In mosquito-allergic patients, mosquito bites can provoke immediate and/or delayed cutaneous reactions, the former involving IgE and IgG, the latter involving lymphocytes. Such cutaneous reactions may last for several days, and they are often painful and affect the involved person's quality of life. Children, who do not have natural immunity against mosquito salivary allergens, are particularly at risk, especially in heavily infested areas. While immunity may be acquired as a result of repeated bites occurring over a long period of time, specific immunotherapy with whole body extracts has sometimes been proposed as a complement to well-defined preventive measures, but in the absence of standardized extracts this remains questionable. The recent identification of the major allergens in mosquito saliva and the production of recombinant mosquito allergens that cross-react with salivary allergens from various type of mosquitoes should facilitate the diagnosis of mosquito allergy and justify immunotherapy for individuals who have serious allergic reactions following mosquito bites.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Piqûres ; Moustiques ; Allergie ; Allergènes ; Immunothérapie spécifique

Keywords: Allergy; Mosquito; Allergens; Immunotherapy

Les moustiques présentent sur le plan médical une importance considérable. Ce sont eux qui nous transmettent notam-

ment le paludisme, la fièvre jaune, la dengue. De plus, les moustiques sont très répandus dans le monde entier. Ils sont abondants dans les régions chaudes où ils se reproduisent en toutes saisons, mais ils sont loin d'être rares dans les régions froides et tempérées où ils apparaissent durant l'été. Dans ces régions, les moustiques rencontrés ne sont généralement pas

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lavaud.francois@wanadoo.fr (F. Lavaud).

pathogènes. Cependant, leurs piqûres peuvent provoquer des réactions allergiques chez les individus sensibilisés. Ces réactions allergiques sont habituellement moins sévères que celles provoquées par les piqûres d'hyménoptères et, de ce fait, elles ont suscité moins de travaux de la part des allergologues. Par ailleurs, la validité des extraits de corps totaux de moustiques actuellement disponibles est discutée, tant pour le diagnostic que pour le traitement de désensibilisation.

Des travaux récents, concernant notamment l'histoire naturelle de la sensibilisation, l'identification et l'utilisation des allergènes responsables, et la mise au point d'allergènes recombinants, ont relancé l'intérêt des allergologues pour les réactions allergiques aux piqûres de moustiques et laissent espérer à l'avenir une meilleure prise en charge.

1. Écologie des moustiques

Les moustiques sont des insectes de l'ordre des diptères, de la famille des culicidés. La famille comporte plus de 3000 espèces, parmi lesquelles trois sont particulièrement importantes en pathologie humaine : anophèles, aèdes et culex. En Europe, les espèces les plus fréquentes sont aèdes et culex, mais il est possible de rencontrer, dans certains endroits, d'autres espèces telles que des anophèles. Dans nos régions, l'espèce la plus répandue est *Culex pipiens* [1] (Figs. 1–3).

Les moustiques sont des insectes piqueurs hématophages, suceurs de sang (« biting insects » des auteurs anglosaxons) et ils introduisent dans le sang les allergènes contenus dans leur salive. On dit qu'ils sont solénophages (de *solen*, tuyau) car, lors de la piqûre, ils n'aspirent que du sang (« capillary-fee-



Fig. 1. *Aedes aegyptus*.



Fig. 2. *Anopheles* spp.

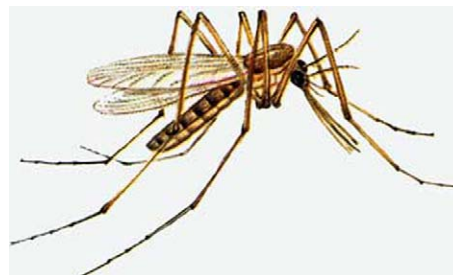


Fig. 3. *Culex pipiens*.

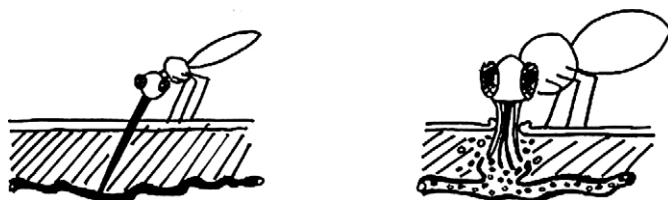


Fig. 4. À gauche : insecte solénophage, le prélèvement sanguin se fait directement dans un capillaire (exemple du moustique) ; à droite : insecte telmophage, il y a dilacération du derme avec création d'un lac sanguin où se fait le prélèvement (exemple de la simulie).

ding »), à l'inverse des taons et des simulies qui aspirent à la fois du sang et de la lymphe (« pool-feeding ») et qui sont de ce fait dénommés telmophages (de *telma*, marécage) [2] (Fig. 4). Les moustiques possèdent de longues et fines pièces buccales qui, après avoir traversé les tissus sous-cutanés, perforent avec précision les capillaires veineux dont ils absorbent le sang en deux à trois minutes, durée habituelle du repas. De 1,5 à 3 mg de sang sont prélevés à chaque piqûre.

Les moustiques se reproduisent en été dans les endroits où il y a de l'eau. Ils sont actifs la nuit et seules les femelles piquent pour se nourrir, les mâles s'alimentent de nectar et d'eau. Il semble que l'attraction pour les moustiques varie en fonction des individus [3]. Certains sujets manquent de composants attractifs en raison de la présence d'éléments naturels agissant comme répellents ou du fait du masquage des composants attractifs par une émanation d'origine chimique.

2. Historique

Mellanby en 1946 [4] puis Mac Kiel et West en 1961 [5] furent les premiers à signaler la survenue de réactions allergiques après piqûres par des moustiques. En 1993, Valentine [6] établit le rôle de la salive dans la sensibilisation aux piqûres de moustiques en démontrant que la section des canaux conducteurs de la salive empêchait la survenue de réactions cutanées chez les patients sensibilisés. Par la suite, les principaux travaux furent effectués dans les pays à forte exposition aux moustiques, notamment au Canada et en Finlande. Ces études concernent essentiellement les aspects cliniques et les mécanismes de la sensibilisation, son histoire naturelle, la détermination des allergènes responsables, ainsi que les modalités et les effets de l'immunothérapie spécifique. Quelques revues générales sur les allergies aux insectes piqueurs et hématophages ont été publiées en France ces dernières années [7–9].

3. Manifestations cliniques

Les réactions aux piqûres de moustiques sont habituellement locales, immédiates ou tardives. Des réactions générales peuvent survenir.

3.1. Les réactions locales

Le moustique injecte, lors de la piqûre, la salive et le contenu des diverticules œsophagiens. Une irritation locale survient généralement chez tous les sujets, à type de papule urticarienne ne dépassant pas 20 mm et disparaissant en quelques heures.

Chez le patient allergique, deux types de réactions locales, immédiate et tardive, peuvent être observés :

- une réaction locale immédiate survient dans les 15 premières minutes suivant la piqûre, douloureuse et durant habituellement de quelques heures à 24 heures. Il s'agit d'une papule prurigineuse accompagnée d'un érythème local pouvant dépasser 50 mm de diamètre ;
 - une réaction locale tardive apparaissant plusieurs heures après la piqûre de moustique qui se caractérise par des papules indurées et prurigineuses pouvant persister pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines.
- Cette réaction locale peut être étendue, atteignant jusqu'à 12 cm de diamètre. Ce mode de réaction semble le plus habituel.

D'autres réactions locales ont été décrites de façon plus exceptionnelle : éruptions vésiculeuses, hémorragiques, parfois accompagnées de fièvre et d'arthralgies faisant évoquer un phénomène d'Arthus, ou plus rares encore, bulleuses [10]. Simons et Peng ont décrit, sous le vocable de « Skeeter syndrome » une réaction locale étendue inflammatoire accompagnée de fièvre et parfois de troubles respiratoires tels que de l'asthme chez de jeunes enfants [11]. Des associations sont possibles entre réactions locales immédiates et retardées [3,8].

3.2. Les réactions générales

Elles sont exceptionnellement observées, à l'inverse des piqûres d'hyménoptères. Des manifestations générales assez vagues (nausées, céphalées, vertiges, sensation de fatigue) ont été décrites [12] ainsi que des urticaires géantes, des angio-œdèmes, ainsi que quelques cas de choc anaphylactique [13]. Récemment, Peng et al. [14] ont relevé 14 observations de réactions anaphylactiques chez des sujets habitant aux États-Unis, au Canada, au Japon, en Allemagne et en Suisse. Les réactions générales peuvent accompagner les réactions locales.

4. Épidémiologie

Il existe peu d'études épidémiologiques sur la prévalence de l'allergie aux piqûres de moustiques, bien que les réactions allergiques soient de constatation assez courante. Peng et al. [15] ont relevé un pourcentage de 18 % de sensibilisation à la salive de moustique parmi 1059 adultes vivant dans une zone infestée

de moustiques. Selon ces auteurs, les individus susceptibles de présenter des réactions fréquentes et sévères aux piqûres de moustiques appartiennent à plusieurs catégories de la population :

- les employés civils et militaires non autochtones, travaillant à l'extérieur, dans les zones infestées par les moustiques ;
- les nourrissons ou les jeunes enfants ne bénéficiant pas ou peu d'immunoprotection maternelle. En Finlande, Brummer-Korvenkontio et al. [17] ont constaté que presque tous les enfants présentaient des réactions locales immédiates et/ou retardées aux piqûres du moustique *Aedes*, que ces enfants commençaient à réagir tôt dans l'enfance, et devenaient rapidement tolérants. En revanche, les enfants islandais, vivant dans un pays dépourvu de moustiques hématophages, n'avaient pas d'anticorps contre la salive des moustiques [18] ;
- les touristes ou nouveaux immigrants n'ayant pas bénéficié d'une exposition préalable aux moustiques indigènes ;
- les patients atteints de déficits immunitaires primaires ou secondaires tels que les cancers, le sida, les maladies lymphoprolifératives. Les auteurs japonais [19] ont décrit chez des jeunes de moins de 20 ans, sous le vocable « HMB-EBV-NK syndrome » une maladie caractérisée par l'association d'une hypersensibilité aux piqûres de moustiques (HMB ou *hypersensitivity to mosquito bites*) avec lésions cutanées bulleuses ou nécrotiques, d'un syndrome lymphoprolifératif à cellules NK et d'une infection chronique par le virus d'Epstein-Barr. Il pourrait y avoir chez ces patients, une polarisation de la balance immunitaire TH1–TH2 dans le sens TH2, comme semble le laisser penser l'élévation des interleukines IL-4, IL-6 et IL-10 constatée chez ces patients [20] ;
- les sujets allergiques à d'autres insectes piqueurs dans le cadre du syndrome « guêpe–moustique » décrit par Sabbah et al. [21]. Il y aurait chez ces patients une réactivité croisée avec un antigène commun de poids moléculaire de 44 kDa pouvant correspondre à de la hyaluronidase. Cette allergie croisée constituerait un terrain à risque de réactions graves.

5. Physiopathologie

5.1. Mécanismes de la sensibilisation

Ils ont été bien étudiés de façon expérimentale par Peng et Simons [22], en 1998, à la fois chez l'homme avec *Culex quinquefasciatus* (100 piqûres de moustiques tous les 15 jours pendant dix mois) et chez le lapin avec *Aedes aegypti* (140 piqûres toutes les semaines pendant dix mois). Il se produit tout d'abord une réaction cutanée retardée qui s'associe ensuite à une réaction immédiate. La réaction immédiate domine le tableau dans un troisième temps, puis il s'établit une phase de tolérance. Il y a implication à la fois des IgE et des IgG dans le processus de sensibilisation chez l'homme alors que, chez le lapin, les IgG apparaissent agir comme anticorps bloquants. La tolérance se produit en 21 semaines chez l'homme et en

14 semaines chez le lapin, avec disparition complète des réactions cutanées. Une désensibilisation naturelle se produit lors d'une exposition régulière, continue et à forte dose aux allergènes de moustiques. Ces constatations avaient déjà été faites par Mellanby [4] et Mac Kiel [5] qui avaient déjà constaté la même chronologie dans l'évolution naturelle des réactions cutanées aux piqûres répétées de moustiques et qui est schématisée en cinq stades (Tableau 1).

5.2. Anticorps et antigènes impliqués

Il existe, dans l'allergie aux piqûres de moustiques, une sensibilisation aux protéines de la salive [6]. Dans les réactions cutanées immédiates, on note une élévation à la fois des IgE et des IgG (tout particulièrement des IgG1 et des IgG4) spécifiques des glandes salivaires de moustiques, tandis que dans les réactions tardives une prolifération lymphocytaire est constatée à la biopsie [17,18,23,24]. Le transfert passif de la sensibilité cutanée aux moustiques a été réalisé par Reunala [25] avec un test de Prausnitz-Küstner positif. En cas de réactions anaphylactiques, seules les IgE spécifiques de la salive sont impliquées, les IgG restant à un taux comparable à celui des sujets témoins [14].

Les antigènes de la salive des moustiques ont été identifiés par *immuno-blotting*. Les antigènes majeurs de *Aedes communis* ont des poids moléculaires (PM) de 22, 30 et 36 kDa [17, 26]. Ce dernier allergène est le plus important et le plus constant, commun en particulier à *A. communis* et à *A. aegypti*, mais il a été identifié un plus grand nombre d'allergènes de PM se situant entre 16 et 75 kDa parmi plusieurs espèces de moustiques. Ainsi, huit allergènes ont été trouvés dans la salive d'*A. aegypti* et plus de 16 dans celle de *Aedes albopictus* [27]. Il existe des antigènes spécifiques d'espèces et d'autres communs à plusieurs espèces de moustiques et donc croissants, mais on ne connaît pas exactement le degré de réactivité croisée entre les différentes espèces (par exemple entre *A. communis* d'une part, et *C. pipiens* ou *A. albopictus* d'autre part) [1].

Dernièrement des allergènes de la salive de moustiques ont été purifiés, standardisés et reproduits à l'état de recombinants chez *A. aegypti* par Simons et Peng [28–31]. Il s'agit de r Aed 1 (apyrase d'un PM de 68 kDa), de r Aed 2 (PM : 37 kDa), de r Aed 3 (PM : 30 kDa) et de r Aed 4 (PM : 67 kDa). Ces allergènes recombinants sont partagés par d'autres espèces de moustiques et ils pourraient de ce fait faciliter le diagnostic d'allergie aux piqûres de moustiques et éventuellement l'immunothérapie.

Tableau 1
Évolution naturelle des réactions allergiques cutanées aux piqûres de moustiques

	Réaction immédiate	Réaction tardive
Stade I (absence de sensibilisation)	0	0
Stade II	0	+
Stade III	+	+
Stade IV	+	0
Stade V (tolérance)	0	0

5.3. Désensibilisation naturelle

Peng et al. [16] ont récemment démontré chez l'enfant la survenue d'une désensibilisation naturelle. Étudiant 402 enfants âgés d'un mois à 18 ans soumis naturellement à des piqûres de moustique *Aedes vexans*, comparativement à 23 nourrissons âgés de moins de sept mois nés en hiver et de ce fait n'ayant jamais été au contact de moustiques, ils firent les constatations suivantes :

- il existe une corrélation entre le taux des IgE et des IgG spécifiques ;
- il y a une corrélation inverse entre le taux d'IgE spécifique et l'âge des enfants. Les IgE et les IgG diminuent progressivement après l'âge de cinq ans tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Le pic des IgE se situe entre l'âge de six mois à un an et celui des IgG entre l'âge d'un à six mois ;
- le taux des IgE et des IgG est faible chez les adolescents âgés de 16 à 18 ans et il est semblable à celui constaté chez les adultes.

Les auteurs en concluent que les nourrissons et les jeunes enfants, n'ayant pas d'anticorps protecteurs à la naissance, présentent un risque accru de réactions allergiques aux piqûres de moustiques et qu'il se produit au cours de l'enfance (de même qu'à l'âge adulte après des piqûres répétées pendant un long temps) une désensibilisation naturelle qui se fait sur plusieurs années.

6. Diagnostic

Il est essentiellement clinique et entomologique, fondé sur les circonstances de survenue des piqûres, l'aspect des réactions cutanées observées et leur évolution. Dans l'ensemble, l'allergie est sous estimée.

6.1. Les tests cutanés

Ils sont habituellement réalisés en prick en utilisant des extraits commerciaux de corps totaux qui sont considérés comme peu sensibles, peu spécifiques et dont la validité n'a pas été prouvée [7,8,14]. En particulier le pourcentage de salive dans l'extrait de corps total n'est pas connu. Il faut noter que Baudouin et al. [32] ont obtenu une réaction positive dans un cas de réaction cutanée retardée aux piqûres de moustiques avec un test intradermique au 1/10 000 (extrait de corps total de *C. pipiens* des laboratoires Stallergènes®) alors que le prick test était négatif. Pour Simons et al. [33], il serait préférable d'employer un extrait de moustique comprenant uniquement la tête et le thorax qui contiennent plus de protéines salivaires. Des extraits personnalisés peuvent être éventuellement utilisés, après identification de l'insecte par l'entomologiste et fabrication d'un extrait.

6.2. Les tests biologiques : IgE et IgG spécifiques

Les mêmes réserves doivent être faites pour les tests biologiques, le RAST® et le CAP RAST® moustiques réalisés à partir d'un extrait de corps total ne détectent pas les anticorps antisalivaires de façon satisfaisante. Ariano et Panzani [1] ont cependant trouvé des prick-tests et des IgE positifs (technique du CAP Elisa®) en utilisant un extrait de corps total du moustique *A. communis* dans toute leur série de 30 patients allergiques aux piqûres de moustiques, en relevant toutefois qu'un taux d'IgE spécifique égal ou supérieur à 0,35 KU/l était considéré comme positif.

Les dosages d'IgE et d'IgG spécifiques effectués à large échelle par les équipes de Peng et Simons [15,16] à Winnipeg d'une part, et de Reunala et al. [17,18] à Helsinki d'autre part, furent effectués à partir d'extraits de salive de moustiques et ils se sont avérés pertinents. Cependant, la technique de recueil de la salive de ces insectes est difficile et elle n'est pas de ce fait d'utilisation courante.

À l'avenir, de tels extraits salivaires de même que des allergènes recombinants bien choisis, croisant notamment entre les diverses espèces de moustiques, devraient pouvoir être utilisés tant pour la réalisation des tests cutanés in vivo que pour celle des tests biologiques in vitro [31,34]. Des tests immunologiques avec les trois allergènes recombinants ont été développés récemment par Beckett et al. [35], r Aed 1 et r Aed 3 étant les plus sensibles.

7. Traitement

Il est à la fois préventif et curatif.

7.1. Traitement préventif

Il repose sur l'éviction et l'utilisation d'agents répulsifs [3,7].

Le port de vêtements longs, l'utilisation de moustiquaires aux fenêtres et de disques imprégnés d'insecticides branchés sur une prise de courant permettent de réduire l'exposition aux moustiques.

La connaissance du biotope des moustiques conduit à l'élimination de toute eau stagnante, y compris dans le moindre récipient tel qu'une boîte de conserves ouverte et laissée à l'abandon.

La citronnelle et la prise de fortes doses de vitamine B1, classiquement recommandées, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

En revanche, l'utilisation de répulsifs comme le DEET (diéthyltoluamide) appliqué sur la peau en lotion, aérosol ou crème protège efficacement durant plusieurs heures. Lillie et al. [36] ont obtenu une protection quasi totale (99,9 %) en appliquant une crème contenant 3,5 % de DEET associée au port de tenues de combat traitées par de la perméthrine à 0,125 mg/cm² chez des militaires séjournant en Alaska. Il est cependant recommandé d'utiliser avec prudence le DEET, notamment chez le jeune enfant, car il possède un fort pouvoir de pénétration cutanée et il est susceptible de provoquer des nécroses cutanées et une toxicité neurologique.

7.2. Traitement symptomatique

Les antihistaminiques, en particulier la cétirizine et l'ebastine, à la dose de 10 mg diminuent l'intensité des réactions cutanées immédiates [37,38]. Les réactions générales de type anaphylactique relèvent du traitement habituel, y compris l'utilisation d'adrénaline si cela s'avère nécessaire. Des dermocorticoïdes peuvent être employés pour diminuer l'inflammation, de même que des antiseptiques locaux en cas de surinfection du fait des lésions de grattage notamment.

7.3. Immunothérapie spécifique

Les publications traitant de la désensibilisation aux piqûres de moustiques, généralement réalisée à l'aide de corps totaux, sont peu nombreuses. Elles se rapportent à des patients présentant des réactions anaphylactiques ou des réactions locales importantes et/ou étendues. Trente articles seulement sont répertoriés par Ariano et Panzani en 2004 [1], avec des résultats favorables pour certains auteurs [32,39]. Une étude concerne la désensibilisation par voie sublinguale réalisée en double insu avec de la salive de moustique chez 57 patients allergiques aux piqûres de moustiques avec un bon résultat dans 87 % des cas [40].

Pour beaucoup d'auteurs en France, dont Hutt et Pauli [7], l'immunothérapie a peu d'applications pratiques dans l'allergie aux piqûres de moustiques du fait de l'absence d'extraits validés. Cependant, des études récentes semblent relancer l'intérêt de cette immunothérapie. Ainsi Ariano et Panzani [1] ont désensibilisé avec succès 20 patients présentant des réactions locales immédiates et retardées importantes, en utilisant un extrait de corps total de moustique *A. communis* injecté régulièrement par voie sous-cutanée pendant 18 mois avec une dose cumulative de 120 IR. Pour ces auteurs il s'agirait d'une méthode sûre et efficace.

Chez l'enfant, Peng et al. [16] ont montré qu'il existait une désensibilisation naturelle au cours de l'enfance qui apparaît au bout de quelques années. Cependant, les nourrissons et les petits enfants présentent, comme nous l'avons vu plus haut, un risque accru de réactions allergiques et une plus grande sévérité des manifestations. De plus, l'intervalle de temps entre la première piqûre de moustique et l'apparition de la tolérance naturelle est mal connu et il peut être plus ou moins long en fonction des individus. De ce fait, pour ces auteurs, une immunothérapie peut être envisagée chez les jeunes enfants réagissant par des réactions générales ou des réactions cutanées sévères [14,31], le même raisonnement pourrait s'appliquer aux adultes, notamment aux nouveaux habitants de zones infestées par des moustiques et de ce fait non encore immunisés.

Dans l'avenir, l'utilisation d'extraits salivaires, d'allergènes salivaires purifiés et standardisés, et peut-être des allergènes recombinants convenablement choisis, devrait valider l'immunothérapie dans l'allergie aux piqûres de moustiques et la rendre plus spécifique et plus efficace.

8. Conclusion

Méconnues, à différencier des réactions locales purement histaminiques, les allergies aux piqûres de moustiques sont un motif fréquent de consultation en allergologie. Dans l'état actuel de nos connaissances, le rôle de l'allergologue reste modeste. Il doit informer, rassurer et proposer un traitement préventif tenant en compte la biologie de l'insecte. Les extraits allergéniques dont nous disposons actuellement ne permettent pas un diagnostic sûr et encore moins une immunothérapie fiable et efficace. L'apport d'extraits salivaires et d'allergènes recombinants laissent augurer d'une meilleure prise en charge, du moins pour les manifestations systémiques.

Références

- [1] Ariano R, Panzani RC. Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:131–8.
- [2] Bouchet F, Lavaud F. Solenophagie et telmophagie : mécanisme des piqûres chez certains insectes hématophages. *Allergie et Immunol* 1999; 31:346–50.
- [3] Tennstedt D. Peau et moustiques. In: Progrès en dermatoallergologie Lille 2004. Paris: John Libbey Eurotext; 2004. p. 91–104.
- [4] Mellanby K. Man's reaction to mosquito bites. *Nature* 1946;158:554.
- [5] Mc Kiel JA, West AS. Nature and causation of insect bite reaction. *Pediatric Clin North Am* 1961;8:795–816.
- [6] Valentine MD. Insect-sting anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1993;118:225–6.
- [7] Hutt N, Pauli G. Allergie aux insectes piqueurs (hyménoptères exclus). *Rev fr Allergol* 1996;36:503–6.
- [8] Lavaud F, Bouchet F, Mertes PM, Kochman S. Allergie aux piqûres d'insectes hématophages : manifestations cliniques. *Allergie et Immunol* 1999;31:311–6.
- [9] Molikhou P. Allergie aux insectes (autres que les hyménoptères). In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Medecine-Sciences Flammarion; 2003. p. 885–94.
- [10] Walker GB, Harrison PV. Seasonal bullous eruption to mosquitoes. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:127–32.
- [11] Simons FER, Peng Z. Skeeter syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:705–7.
- [12] Frazier CA. Biting insects. *Arch Dermatol* 1973;107:400–2.
- [13] Hassoun S, Drouet M, Sabbah A. Anaphylaxis to mosquito: report of two clinical cases. *Allergie et Immunol* 1999;31:285–7.
- [14] Peng Z, Beckett A, Engler RJ, Huffman DR, Ott WL, Simons FER. Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosquito bites. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1189–94.
- [15] Peng Z, Rasic N, Liu Y, Simons FER. A survey of mosquito allergy by measuring serum saliva-specific IgE and IgG antibodies in 1059 blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:816–7.
- [16] Peng Z, Ho MK, Li C, Simons FER. Evidence for natural desensitization to mosquito salivary allergens: mosquito saliva specific IgE and IgG levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:553–6.
- [17] Brummer-Korvenkontio H, Palosuo K, Palosuo T, Brummer-Korvenkontio M, Leinikki P, Reunala T. Detection of mosquito saliva-specific IgE antibodies by capture Elisa. *Allergy* 1997;52:342–5.
- [18] Reunala T, Brummer-Korvenkontio H, Palosuo K, Miyanij M, Ruiz-Haldonado R, Löwe A, et al. Frequent occurrence of IgE et IgG antibodies against saliva of *Aedes communis* and *Aedes aegypti* mosquitoes in children. *Arch Allergy Immunol* 1994;104:366–71.
- [19] Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, Seo N, Ohshima K, Takigawa M. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukaemia lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:569–78.
- [20] Mori T, Okamoto S, Karamochi S, Ikeda Y. An adult patient with hypersensitivity to mosquito bites developing mantle cell lymphoma. *Int J Haematology* 2000;71:259–62.
- [21] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. Le syndrome guêpe-moustique. *Allergie et Immunol* 1999;31:175–84.
- [22] Peng Z, Simons FER. A prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:284–6.
- [23] Shen HD, Chen CC, Chang KN, Chang LY, Tu WC, Han SH. Human IgE and IgG antibodies to mosquito proteins detected by the immunoblot technique. *Ann Allergy* 1989;63:143–6.
- [24] Peng Z, Yang M, Simons FER. Immunologic mechanisms in mosquito allergy: correlation of skin reactions with specific IgE and IgG antibodies and lymphocyte proliferation response to mosquito antigens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:238–44.
- [25] Reunala T, Brummer-Korvenkontio H, Räsänen L, François G, Palosuo T. Passive transfer of cutaneous mosquito-bite hypersensitivity by IgE anti-saliva antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:902–6.
- [26] Brummer-Korvenkontio H, Lappalainen P, Reunala T, Palosuo T. Detection of mosquito saliva-specific IgE and IgG 4 antibodies by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:551–5.
- [27] Peng Z, Simons FER. Immunoblot analysis of salivary allergens in 10 mosquito species with worldwide distribution and the human IgE responses to these allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:498–505.
- [28] Peng Z, Lam H, Xu W, Cheng L, Chen YL, Simons FER. Characterisation and clinical relevance of two recombinant mosquito *Aedes aegypti* salivary allergens, r Aed a1 and r Aed a2. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(suppl):S32.
- [29] Peng Z, Xu W, James AA, Lam H, Sun D, Cheng L, et al. Expression, purification, characterisation and clinical relevance of r Aed 1, a 68 kDa recombinant mosquito *Aedes aegypti* salivary allergen. *Int Immunol* 2001;13:1445–52.
- [30] Li C, Beckett AW, James AA, Simons FER, Arthur G, Peng Z. Diagnosis of mosquito allergy: role of a new 67 kDa recombinant *Aedes aegypti* salivary allergen r Aed 4. *Allergy Clin Immunol Int* 2003(suppl. 1):195 (J World Allergy Org).
- [31] Peng Z, Simons FER. Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133: 198–209.
- [32] Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergic-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.
- [33] Simons FER, Peng Z. Comparison of proteins, IgE and IgG binding antigens, and skin reactivity in commercial and laboratory made mosquito extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:371–6.
- [34] Simons FER, Peng Z. Mosquito allergy: recombinant mosquito salivary antigens for new diagnostic tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124: 403–5.
- [35] Beckett A, Sun W, Simons FER, Ma Y, Peng Z. Role of recombinant mosquito salivary allergens in the diagnosis of individuals with allergic reactions to mosquito bites. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(suppl): S74.
- [36] Lillie T, Schreck CE, Rahe AJ. Effectiveness of personal protection against mosquitoes in Alaska. *J Med Entomol* 1988;25:475–8.
- [37] Reunala T, Lappalainen P, Brummer-Korvenkontio H, Coulie P, Palosuo T. Cutaneous reactivity to mosquito bites : effect of cetirizine and development of anti-mosquito antibodies. *Clin Exp Allergy* 1991;2:617–22.
- [38] Karppinen A, Kautiainen H, Petman L, Burri P, Reunala T. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *Allergy* 2002;57:534–7.
- [39] Mc Cormack PR, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39–44.
- [40] Hannstadt RL, Pires MG. Diptera (mosquito) allergenic extract. A new approach to papular urticaria hyposensitization. 7th Int Paul Ehrlich Sem. Germany: Lange; 1993.