



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Hypersensibilité aux morsures d'arthropodes hématophages

Hypersensitivity reactions to bites from blood-sucking arthropods

F. Lavaud^{a,*}, G. Dutau^b

^a CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

^b 9, rue Maurice-Alet, 31000 Toulouse, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 janvier 2020

Accepté le 18 mai 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Arthropodes hématophages

Hypersensibilité

Enfant

Moustiques

Simulies

Taons

Physiopathologie

Diagnostic

Traitement

RÉSUMÉ

En France métropolitaine, l'enfant est à risques de réactions d'hypersensibilité après morsures d'arthropodes hématophages. Les ectoparasites les plus fréquents sont les moustiques, les taons, les puces, les simulies et les culicoïdes. Plus rarement, on incrimine les punaises, les tiques dures et les tiques molles. Les réactions ont surtout été bien documentées pour les moustiques. On décrit des réactions immédiates IgE dépendantes, essentiellement cutanées avec quelques rares cas de réactions systémiques et des réactions tardives de mécanisme moins bien caractérisé. Le diagnostic est surtout clinique basé sur l'anamnèse et l'aspect des lésions même si un dosage commercial d'IgE spécifiques reste disponible pour le moustique et le taon. Le traitement est symptomatique et préventif en prenant garde à la toxicité éventuelle de certains répulsifs chez le jeune enfant.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

In metropolitan France, children are at risk of hypersensitivity reactions after a bite from an hematophagous arthropod. The most frequent ectoparasites are mosquitoes, horseflies, fleas, simulia and culicoides. More rarely, bedbugs, hard and soft ticks are incriminated. Reactions have been especially well documented for mosquitoes. Immediate IgE-dependent, predominantly cutaneous IgE reactions are described, with rare cases of systemic reactions and late reactions of less well-characterized mechanisms. Diagnosis is mainly clinical based on the history and appearance of the lesions, although a commercially available specific IgE assay for mosquitoes and horseflies is still available. Treatment is symptomatic and preventive, taking into account the possible toxicity of certain repellents in young children.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les arthropodes hématophages sont des ectoparasites qui doivent ingérer des repas sanguins. Les femelles ont besoin des constituants du sang pour assurer la maturation de leurs œufs. L'homme joue donc le rôle d'hôte, le plus souvent occasionnel, et d'autres espèces peuvent être concernées, mammifères habituellement, mais aussi batraciens reptiles ou oiseaux selon le parasite

et le contexte environnemental. L'attaque ne se fait pas par piqûre avec aiguillon et injection de venin, car il ne s'agit pas d'un mécanisme de défense, mais ce sont les pièces buccales qui sont en cause. Puisqu'il s'agit d'un repas, il faut mieux parler de morsure que de piqûre.

Les espèces en cause sont nombreuses et appartiennent à la classe des insectes avec plusieurs ordres concernés ou à celle des arachnides. Selon le type de pièces buccales et le mécanisme de la morsure, les lésions élémentaires cutanées seront souvent caractéristiques ce qui constitue une aide au diagnostic étiologique. Cependant, ces lésions sont souvent modifiées par le grattage, les surinfections ou l'application de différents topiques.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Lavaud.pro@laposte.net (F. Lavaud).

L'enfant est souvent concerné par ces morsures, soit parce que les parties découvertes, jambes en particulier, sont plus exposées que chez l'adulte, soit par ses habitudes et ces jeux, soit pour un tropisme plus affiné sur une peau plus mince et glabre, soit parce que les mesures d'éviction sont moins suivies.

2. Physiopathologie des morsures

2.1. Biologie de l'arthropode

Les arthropodes solénophages possèdent des pièces buccales effilées et suffisamment longues pour puiser le sang dans un capillaire [1]. La lésion cutanée sera punctiforme comparable à ce qu'occasionne une aiguille hypodermique : c'est le cas du moustique. En revanche, les arthropodes se nourrissant par telmophagie créent par leur hypostome garni de dents, leur rostre et leurs chélicères acérées fonctionnant comme des trépan, des pertes de substance et des microhématomes avec lacs sanguins où ils puisent le sang. Dans ce cas la lésion cutanée est plus visible avec excoriation et croutelle. Ceci est observé pour les simulies, les tiques, les taons et les punaises.

Le repas sanguin peut être plus ou moins long, de quelques secondes pour un moustique à plusieurs jours pour une tique. Si le repas est prolongé, l'arthropode reste accroché à la peau par ses pièces buccales et se gonfle de sang. C'est le cas des tiques, *Ixodes* ou *Argas*. Ainsi, une tique peut multiplier son poids par plus de 600.

Certains arthropodes (tiques, taons) ne mordent qu'une seule fois puis quittent l'hôte. Dans ce cas on ne constate qu'une seule lésion cutanée. D'autres se nourrissent en plusieurs prises et créent sur l'hôte des lésions multiples et identiques observées par exemple avec les puces ou les punaises.

D'autres parasites sont solitaires (tiques, sauf infestation massive) et d'autres attaquent en groupe (moustiques, simulies, culicoïdes). De ce fait, on observera, soit une lésion isolée, soit plusieurs lésions d'ancienneté comparables, mais pas forcément identiques.

Ces données, bien sûr schématiques, permettent d'orienter le diagnostic étiologique si l'arthropode n'a pas été identifié. L'examen attentif, si besoin à la loupe des lésions cutanées observées précocement, conditionne le diagnostic, associé aux données de l'interrogatoire sur l'anamnèse et le contexte de la morsure.

2.2. Perception de l'hôte

Les arthropodes hématophages repèrent leur hôte grâce à un système perceptif individualisé et bien documenté chez le moustique. La perception visuelle joue un rôle mineur et ne s'exerce que sur une courte distance. Elle est nulle pour les tiques. Des insectes tels les punaises possèdent une vision pouvant créer des réponses optomotrices.

La thermo-perception est plus performante soit à distance de l'hôte soit pour détecter les vaisseaux sanguins à travers la peau grâce à des thermorécepteurs situés sur les antennes.

L'attraction chimio-olfactive (notamment envers le CO₂) est particulièrement bien développée notamment chez les moustiques et les simulies. Pour les simulies, les activités de plein air nécessitant un appareil à combustion dégageant du CO₂ (tonte, tronçonnage) constituent un facteur de risque de morsures. La perception de la transpiration a été démontrée pour les moustiques *Aedes* [2]. Il en est de même pour la perception de l'acide lactique chez *Aedes aegypti* [3]. La présence de vapeur d'eau associée à la température est un facteur prépondérant pour les punaises [4]. D'autres conditions environnementales jouent un rôle, comme les courants d'air et le déplacement qui occasionnent des réponses anémotactiques ou les caractéristiques osmolaires et salines qui précisent

au parasite que sa morsure est efficace et qu'il est en présence de sang [5] ainsi que dans certains cas la perception auditive pour des mouches hématophages. Dans ce contexte, il faut éliminer des idées reçues comme l'attractivité pour les moustiques des peaux « sucrées » et du diabète. L'odeur en revanche pourrait jouer un rôle attractif ou répulsif notamment pour les tiques qui sont dépourvues de récepteurs antennaires et disposent de récepteurs olfactifs sur leurs pattes.

Ces récepteurs sensoriels sont plus ou moins développés selon le mode de vie de l'arthropode et la présence plus ou moins proche de son hôte. Ainsi, pour les poux et les puces qui vivent au contact direct de l'hôte, les récepteurs antennaires sont relativement peu nombreux alors que pour des parasites éloignés de l'hôte ils peuvent être 100 fois plus nombreux et plus diversifiés. C'est le cas pour les moustiques et les triatomés.

Enfin un rythme circadien régule ces fonctions et les horaires des morsures. Pour les moustiques et les phlébotomes, les attaques sont classiques dans un créneau horaire étroit de fin de journée. Pour les punaises, elles seront nocturnes, dues aussi au retour de l'hôte à proximité des gîtes parasitaires lors du coucher.

2.3. Facteurs de risque de morsures

De nombreux facteurs environnementaux, saisonniers, horaires et régionaux exposent l'hôte à un risque de morsure par certains arthropodes et non par d'autres. Connaître la biologie des espèces potentiellement en cause est donc un élément important pour son imputabilité.

De même certains facteurs individuels, voire génétiques, ont pu être individualisés :

- groupe sanguin [6]. Les sujets de groupe O sont plus susceptibles d'être une cible pour les moustiques que ceux de groupe B (risque moyen) ou A ;
- l'émission de CO₂ déjà évoquée ci-dessus est plus ou moins importante [7]. Tous les moustiques y sont sensibles, moins pour le moustique tigre. Les enfants expirent une moindre quantité de CO₂ et seraient moins piqués ;
- l'effort est un facteur attractif important, car il s'accompagne de production accrue de CO₂, mais aussi d'acide lactique [8]. Il produit de la sueur, de l'ammoniaque, de l'acide urique et il s'accompagne d'une élévation de la température corporelle. Le courant d'air produit par le déplacement s'ajoute à ce contexte favorable ;
- bactéries cutanées [9]. On a évoqué récemment le rôle du microbiote cutané avec présence plus importante de bactéries attractives sur les chevilles ou les pieds qui sont des zones à risque ;
- couleur du vêtement. Les couleurs noires, bleu foncé et le rouge seraient plus attractives alors que le blanc semble le moins en cause [10] ;
- chez l'adulte on a aussi incriminé la consommation d'alcool et notamment de bière [11] par élévation de la température corporelle et présence d'éthanol dans la sueur. La consommation de bananes serait également un facteur attractif [12]. Des facteurs hormonaux sont aussi impliqués avec un risque de morsures, deux fois plus grand chez la femme enceinte [13] qui émet aussi davantage de CO₂.

3. Composition de la salive

3.1. Substances à activité fonctionnelle

La salive est pourvue de multiples propriétés permettant à l'arthropode de prendre son repas sanguin dans de bonnes

conditions. En particulier, elle doit assurer une anesthésie de la zone piquée et une hypocoagulation. Les composants de la salive ont été surtout étudiés pour le moustique avec encore des incertitudes. Les protéines sont nombreuses et on a pu en dénombrer 45 chez les culicoïdes [14]. Par ailleurs, les variations quantitatives peuvent être importantes entre colonies d'une même espèce [15]. Chez l'anophèle, les protéines impliquées dans le repas sanguin sont des enzymes notamment une 5'nucleosidase/apyrase, une protéine à propriétés anti-plaquettes se liant au collagène, l'anopheline [16] une longue protéine D7, une « D7 related 1 protéine » et une protéine gSG6 [17]. D'autres enzymes comme des estérases/lipases, des phosphatases des glycosidases et des protéases ont été isolées chez le moustique, le taon et une espèce de tique, mais avec de grandes variations interspèces reflétant des stratégies différentes de repas sanguin [18].

Chez la simule, on a pu identifier de nombreuses amines dont de l'histamine, de la putrescine, de la spermine, de la N1-monoacétyl-spermine et de la spermidine [19]. Les enzymes isolées ont des propriétés estérases [19] ou anticoagulantes par une apyrase ubiquitaire pour toutes les espèces et qui inhibe l'agrégation plaquettaire et une antithrombine dont la présence ou l'activité est variable en fonction de l'espèce [20]. Le pouvoir anticoagulant et antihémostatique est particulièrement important chez la simule avec description chez le bovin de décès par choc hémorragique lors de piqures multiples. Toujours chez la simule, des propriétés vasodilatatrices importantes ont été conférées à la salive qui possède aussi des fonctions immunomodulatrices et affecte la production de cytokines chez l'hôte [20]. Ces propriétés jouent un rôle important dans la transmission de pathogènes lors du repas sanguin.

Chez les tiques on retrouve aussi des vasodilatateurs, des substances hydrolysant les plaquettes, des anticoagulants, des enzymes fibrinolytiques, des collagénases, des inhibiteurs de la prolifération des cellules endothéliales et de l'angiogenèse, des antihistaminiques et des inhibiteurs de la bradykinine empêchant le prurit, des substances anti-complément comme la protéine Salp20 [21], des inhibiteurs de l'activation des macrophages et des immunomodulateurs [22]. En particulier, la sialostatine, une cystatine, possède une action anti-cathepsine à propriétés anti-inflammatoires et inhibitrices vis-à-vis de la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques [23]. Des catécholamines (dopamine, norépinéphrine) présentes dans la salive en stimulent la sécrétion [24].

Chez le taon le transcriptome des protéines des glandes salivaires a répertorié 10 enzymes protéolytiques hydrolysant la chaîne alpha du fibrinogène, une enzyme protéolytique différente hydrolysant les chaînes alpha et bêta du fibrinogène, 10 protéines comportant un motif Arg-Gly-Asp à activité anti-agrégante sur les plaquettes, 5 peptides inhibiteurs de la thrombine, 3 peptides vasodilatateurs, une apyrase et une peroxydase [25].

3.2. Allergènes

Ils ont surtout été étudiés chez le moustique et identifiés par immunoblotting. Les allergènes majeurs d'*Aedes communis* ont des poids moléculaires (PM) de 22, 30 et 36 kDa pour Brummer-Kovencotio et al. [26,27]. Ce dernier allergène est le plus important et le plus constant, commun en particulier à *A. communis* et *Aedes aegypti*. Depuis, 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, au moins 8 allergènes ont été isolés dans la salive d'*A. aegypti* et plus de 16 dans celle d'*Aedes albopictus* [28].

Il existe des allergènes spécifiques d'espèces et d'autres communs à plusieurs espèces de moustiques et donc croisant, mais on connaît peu le degré de réactivité croisée entre les

Tableau 1

Allergènes moléculaires répertoriés pour *A. aegypti*.

Aed a1 : apyrase
Aed a2 : protéine D7 fonction inconnue
Aed a3 : aegyptine, fonction inconnue
Aed a4 : glycosyl hydrolase
Aed a5 : protéine sarcoplasmique liant le calcium
Aed a6 : porine, activatrice des canaux anioniques
Aed a7 : protéine à fonction inconnue
Aed a8 : protéine de stress
Aed a11 : protéase aspartique
(Aed a10 est une tropomyosine présente dans le corps du moustique et non dans la salive)

D'après Allergome [36].

différentes espèces (par exemple, entre *A. communis*, d'une part, et *Culex pipiens* ou *A. albopictus*, d'autre part) [29].

Depuis une dizaine d'années les allergènes ont été purifiés, standardisés clonés et reproduits à l'état de recombinants chez *A. aegypti* par Peng et al. [30–32]. Il s'agit de rAed a1, une protéine de 68 kDa correspondant à l'apyrase, rAed a2, protéine de PM 37 kDa définie comme D7, panallergène potentiel et présentant des homologies avec la protéine THP 12 de l'hémolymph de *Tenebrio molitor* [33]. Plus récemment, on a pu cloner une protéine de 30 kDa se liant au collagène nomenclaturée comme rAed a3 [34] et rAed a 4 une protéine de PM 67 kDa [35]. Au total, pour *A. aegypti*, 9 allergènes salivaires sont colligés sur le site Allergome (Tableau 1), 6 pour *Aedes albopictus*, 2 pour *Aedes vexans*, 1 pour *Anopheles dirus* et 6 pour *Culex quinquefasciatus* [36].

Les allergènes des autres arthropodes hématophages sont moins bien connus ou ont été identifiés en pathologie vétérinaire. Chez la simule, un antigène 5, Sim v1, occasionne des réactions croisées avec l'antigène 5 de culicoïdes chez le bétail [37]. Sim v2 est un inhibiteur de la sérine estérase, Sim v3 et Sim v4 sont des alpha-amylases. En pathologie humaine, on a pu mettre en évidence 9 allergènes dont 7 ont été caractérisées, une protéine semblable à l'antigène 5, deux protéases, une protéine responsable d'érythème, une protéine D7 et 2 autres protéines à propriétés inconnues [38].

Pour le taon on a individualisé une apyrase (Tab y1) à propriétés anticoagulantes [39]. Tab y2 est une hyaluronidase et Tab y5 une protéine de 26 kD reconnue comme un antigène 5 [25].

Chez la punaise de lit une protéine portant de l'acide nitrique, la nitrophorine a été identifiée comme allergène salivaire [39,40]. La salive contient aussi une apyrase [41].

Chez *Ixodes holocyclus*, Gauci et al. ont pu mettre en évidence 2 allergènes salivaires majeurs de 28 et 35 kDa associés à plusieurs allergènes mineurs [42]. Il faut aussi mentionner la présence d'un allergène de la famille des sucres, l'alpha-1, 3-galactose ou alpha-gal potentiel inducteur par réaction croisée d'allergie alimentaire à la viande de mammifères [43]. Enfin, pour la tique molle *Argas reflexus*, une lipocaline a été caractérisée comme allergène salivaire majeur nomenclaturé Arg r1 [44].

3.3. Allergénicité croisée

Elle est attendue et retrouvée entre espèces d'une même famille ou entre genres. Elle est plus rare entre familles. Ainsi, *Culex quinquefasciatus* et *Culex fatigans* partagent les allergènes Cul q 4, Cul q5, Cul q6, Cul q7 et Cul q 8. L'allergène Aed a1 est retrouvé chez *A. aegypti*, *Culex aegypti* et *Stegomyia aegypti* [36]. Cliniquement, les patients canadiens sédentaires sensibilisés à *Aedes vexans* le sont aussi à 5 autres espèces de moustiques non présentes dans leur pays [45].

La salive contient également des panallergènes potentiels comme l'apyrase, l'antigène 5 et la hyaluronidase. Ceci explique des syndromes de réactivité croisée entre différents insectes, comme le syndrome guêpe-moustique [46], le syndrome

guêpe-moustique-taon [47–49], et des cas cliniques d'anaphylaxie au venin de guêpe associés à de fortes réactions aux morsures de simules avec rôle possible d'un antigène 5.

4. Manifestations cliniques

4.1. Épidémiologie

Les seules données exploitables concernent les moustiques. Peng et al. [50] ont relevé un pourcentage de 18 % de sensibilisation à la salive de moustique parmi 1059 adultes vivant dans une zone infestée. Ce pourcentage n'est pas connu chez l'enfant. Mais, selon ces auteurs, les individus susceptibles de présenter des réactions fréquentes et sévères aux piqûres de moustiques sont les nourrissons ou les jeunes enfants ne bénéficiant pas ou peu d'immunoprotection maternelle. En Finlande, Brummer-Korvenkontio et al. [26] 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, n'avaient pas d'anticorps contre la salive des moustiques [51].

Des auteurs japonais [52] 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 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 [53].

Par ailleurs, sont aussi à risques de manifestations sévères les sujets allergiques à d'autres insectes piqueurs dans le cadre du syndrome « guêpe-moustique » décrit par Sabbah et al. [46]. 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.

4.2. Histoire naturelle de la sensibilisation à la salive de moustique

Elle a particulièrement été bien décrite en Finlande chez l'enfant [54]. Elle évolue en cinq stades, au fur et à mesure des morsures [55,56] (Fig. 1). La première étape est un état de non-sensibilisation avec réaction clinique normale. Le deuxième stade correspond à des réactions retardées. Ensuite, apparaissent des réactions immédiates et retardées, puis seules persistent des réactions immédiates au quatrième stade. Enfin, le cinquième stade est une situation de

tolérance immunitaire ou de désensibilisation naturelle où l'enfant redevient non réactif [57]. Cette évolution se fait sur de nombreuses années et après plusieurs centaines de piqûres. Ainsi, en Finlande du Nord, 50 % de la population adulte est immunisée contre 5 % en Finlande du Sud, car l'immunisation est proportionnelle au degré d'infestation et au nombre de morsures. En zone tempérée, l'apparition de la tolérance peut prendre plusieurs dizaines d'années [58].

Une désensibilisation naturelle survient donc au bout de multiples morsures. Peng et al. [59] l'ont démontré en étudiant 402 enfants âgés d'un mois à 18 ans soumis naturellement à des attaques de moustique *A. 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 constatèrent qu'il existait une corrélation inverse entre le taux d'IgE spécifiques 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. Les auteurs en concluaient qu'il se produisait au cours de l'enfance (de même qu'à l'âge adulte après des piqûres répétées pendant une longue période) une désensibilisation naturelle qui se fait donc sur plusieurs années.

4.2.1. Réaction normale

La réaction normale après morsure est localisée et d'ordre histaminique. Elle est liée à la libération de médiateurs vaso-actifs par un effet direct de certains composants de la salive sur les mastocytes, indépendamment de la présence de réactions d'hypersensibilité. Pour les moustiques et les taons, un prurit est immédiatement ressenti, s'accompagnant d'une papule et d'un érythème tout à fait conformes à la triade de Lewis (prurit, érythème, papule). La papule est habituellement de taille modérée et disparaît en quelques heures [60,61]. En cas de morsures de tiques, puces, punaises, triatomes ou de simules, le prurit immédiat est absent dû à la présence dans la salive de substances anesthésiantes et antihistaminiques.

4.2.2. Réactions d'hypersensibilité immédiate

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont, le plus souvent, de type « réaction locale étendue » avec une papule qui peut atteindre 3 à 12 cm et qui peut persister plus de vingt-quatre heures [58,62,63]. Elle est difficile à distinguer au début de la réaction d'un phénomène purement histaminique. Cependant, le prurit est intense, volontiers récurrent et peut durer plusieurs jours. Un œdème peut accompagner la papule et parfois être très important, notamment si la morsure siège sur le visage.

De rares réactions anaphylactiques sont possibles. Non publiées chez l'enfant, on a observé chez l'adulte des urticaires généralisées ainsi que des bronchospasmes et des chocs anaphylactiques [64–66].

De façon générale, peu de publications se sont attachées aux enfants et concernaient uniquement les moustiques. Il faut citer les travaux cubains de Castro-Almaraz et al. [67] et l'étude thaïlandaise récente de Manuyakorn [68]. La cohorte thaïlandaise comprenait 50 enfants de moyenne d'âge 6,2 ans avec 27 garçons. Trente-huit étaient atopiques. Les symptômes allergiques étaient apparus en moyenne 2 ans après le début des morsures et évoluaient depuis 2,29 ans. Seule la peau était concernée avec papules érythémateuses dans 76 % des cas, urticaire localisée dans 10 % des cas et lésion vésiculaire ou bulleuse dans 10 % des cas. Aucun symptôme systémique n'était noté. Ces lésions se compliquaient d'hyperpigmentation (72 %), de surinfection bactérienne (4,5 %), de cicatrice atrophique (18 %) et de nodules prurigineux (4,5 %).

Les réactions doivent être modulées selon l'arthropode hématophage. Si moustiques et culicoïdes occasionnent peu de manifestations systémiques, celles-ci sont plus fréquentes avec

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

Fig. 1. Évolution de la sensibilisation à la salive de moustiques (d'après Mellanby K. [55]).



Fig. 2. Œdème invalidant 24 h après morsure de taon au 3^e doigt de la main gauche chez un enfant de 10 ans. Réaction bulleuse et inflammatoire de la main.

Argas reflexus, similies, triatomes et taons. Des chocs anaphylactiques sévères ont été décrits chez l'adulte après morsure de taon et d'*Argas* [69].

Les morsures de taon sont immédiatement très douloureuses, celles de similies sont très inflammatoires, centrées par un petit hématome et secondairement douloureuses et œdémateuses entraînant une impotence fonctionnelle [62]. Une perte de substance s'observe avec les arthropodes telmophages comme les similies, les taons et les tiques. Ce n'est pas le cas lors des attaques de moustiques.

4.2.3. Réactions d'hypersensibilité retardée

Leur mécanisme est moins clair. Des phénomènes complexes sont en cause impliquant les CD4, une réaction IgE tardive et des réactions de Jones-Mote impliquant les basophiles [70]. Les papules sont alors plus fermes, toujours très prurigineuses, parfois nécrotiques.

Elles sont plus fréquentes avec certains arthropodes, similies, puces et punaises, *Ixodes* où il faut alors éliminer une borréliose.

Ces réactions peuvent durer plusieurs jours, voire quelques semaines [54,60]. Chez l'enfant, un aspect de prurigo est fréquent avec des lésions persistantes, souvent eczématisées ou surinfectées par grattage. On décrit ainsi des prurigos nodulaires ou des prurigos strophulus. D'autres réactions ont été décrites, elles sont difficiles à classer, réactions vésiculeuses ou bulleuses [71] (Fig. 2), hémorragiques accompagnées de fièvre et d'arthralgies faisant évoquer des phénomènes d'Arthus [72], syndrome de Skeeter avec réaction locale étendue inflammatoire accompagnée de fièvre et parfois de troubles respiratoires tels que de l'asthme chez de jeunes enfants [73]. Des formes mixtes sont possibles : papule de type immédiat, suivie d'une lésion chronique par exemple [62,74]. Enfin, il est classique d'assister, lors d'une nouvelle morsure, à une réactivation des points de piqure anciens qui redeviennent prurigineux. Pour le moustique, une forme particulière a été décrite associant des réactions cutanées d'hypersensibilité à des signes généraux tels que malaise et de la fièvre, adénopathies et hépatosplénomégalie, liée à une infection chronique par le virus Epstein-Barr. Les manifestations cutanées sont particulières par leur aspect bulleux, clair ou hémorragique, pouvant évoluer vers la nécrose et l'ulcération, et laissant souvent des cicatrices. Après récupération, les patients sont souvent asymptomatiques jusqu'à une nouvelle morsure de moustique. Certaines de ces formes évoluent vers un syndrome d'activation macrophagique quelques années après le début des signes d'évolution souvent fatale [61].

5. Diagnostic

Il est essentiellement clinique et entomologique, fondé sur les circonstances de survenue des morsures l'aspect des réactions cutanées et leur évolution (Fig. 3 et 4). L'interrogatoire et l'examen clinique, avec si besoin observation cutanée avec loupe, sont primordiaux et ce d'autant plus qu'il faut répondre à l'inquiétude des parents et à leurs questions. Et, il convient notamment de rassurer sur la non-responsabilité d'un hyménoptère et sur une pathologie infectieuse. L'objectif est d'effectuer un diagnostic d'imputabilité entomologique précis alors que les examens complémentaires sont en défaut. En effet, en découlent des mesures préventives et environnementales. Dans l'ensemble, les réactions d'hypersensibilité sont sous-estimées.

5.1. Tests cutanés

Pour le moustique, ils ne sont plus disponibles avec des extraits commerciaux et ne sont pas conseillés avec des extraits natifs. Globalement, les extraits de corps totaux effectués en France avec *Culex pipiens* étaient peu sensibles et peu spécifiques [63,75]. En particulier, le pourcentage de salive dans l'extrait de corps total n'était pas connu. Il faut noter que Beaudouin et al. [76] ont obtenu une réaction positive à *Culex pipiens* dans un cas de réaction cutanée retardée aux piqûres de moustiques avec un test intradermique au 1/10 000 alors que le prick test était négatif. Les tests commerciaux sont limités en termes de sensibilité et de spécificité. Une étude contrôlée de 7 extraits de corps entier de moustiques a montré que certains tests ne mettaient en évidence, ni les réactions immédiates, ni les réactions retardées, tandis que d'autres produisaient des papules immédiates variant entre 7,5 et 32 mm² et des papules retardées entre 2 et 36 mm² [6]. Parmi les 50 enfants testés par Manuyakorn et al., 26 (52 %) avaient un test cutané positif pour *A. communis* ou *C. pipiens* [68], mais paradoxalement une série cubaine donne une spécificité de 94 % une sensibilité de 88 % pour des pricks effectués à 10 et 100 PNU/mL d'extraits de *Culex quinquefasciatus* [67]. Les 50 enfants de 2 à 15 ans testés étaient cliniquement symptomatiques et avaient des taux d'IgE spécifiques élevés, un groupe témoin comprenait 50 enfants asymptomatiques avec taux d'IgE normal. Pour Simons et Penf, [77], il serait préférable d'employer un extrait de moustique comprenant uniquement la tête et le thorax qui contiennent plus de protéines salivaires.

En l'état actuel de la situation, la remise à disposition d'extraits commerciaux améliorés pour tests cutanés n'est pas d'actualité.

Espèces	Moustique	Simulies
Morphologie	3 à 10 mm Abdomen effilé, pattes fines, une paire d'ailes longues et étroites. Grands yeux et longues antennes Couleur variable selon les espèces, du gris au noir avec raies chez le moustique tigre.	Petits moucheron de 3 à 4 mm Couleur noire
Localisation	Ubiquitaire, même à travers un vêtement léger. Cuir chevelu Jour ou surtout nuit.	Parties découvertes, jambes +++ Morsures diurnes
Clinique	Morsures prurigineuses Uniques ou multiples Papules de 2-5 mm, point de morsure peu visible Prurit persistant et se réactivant Papules indurées ou entourées d'un halo érythémateux.	Morsures indolores Uniques ou multiples Papules rouges de 5-10mm, centrées par un point de morsure visible avec perte de substance. Prurit tardif intense. Œdème fréquent. Impotence fonctionnelle durable si atteinte des membres inférieurs
Contexte	Zone infestée. Eau stagnante même en petite quantité. Du printemps à l'automne. Horaires privilégiés (fin de journée). Vol nocturne bruyant repéré par le patient.	Printemps lors de décrue des cours d'eaux. Été par temps orageux. Vol en groupe, près du sol. Proximité de petits cours d'eaux. Activités de jardinage, pêche, promenades.

Fig. 3. Éléments anamnestiques permettant de s'orienter vers des morsures de moustiques ou de simulies.

Espèces	Punaises de lit	Puces de chat
Morphologie	Forme immature : claire, taille tête d'épingle Forme adulte : brun foncé, 5mm, ovale, lentille Visible à l'œil nu	Insecte de 5mm Couleur noir
Localisation	Ubiquitaire +++ = matelas, bois, tableaux, rideaux, linge, conduit - Fuit la lumière	Vêtement, tapis, lit Chat
Clinique	Piqûres indolores Très nombreuses Papules de 2-5 mm, centrées par un point de piqûre, prurigineuses <u>avec recrudescence matinale</u> D'organisation linéaire Regroupées surtout en 2, 3 « <u>breakfast, lunch, dinner</u> » Zones découvertes et les zones en contact avec literie ou siège : dos, face postérieure bras, cuisses	Piqûres indolores Moins nombreuses Papules rouges de 2-10mm, centrées par un point de piqûre, prurit intense, halo érythémateux Courbes ou linéaires, souvent regroupées par 3 « <u>breakfast, lunch, dinner</u> » Pieds et jambes, ou « zones câlins » : bras, nuque cou, abdomen, zone de strictions
Contexte	Cas sporadique ou épidémie Taches de sang sur lit, sur le bois : taches +/- foncées Odeur spécifique en cas d'infestation massive	Chat dans l'environnement <i>D'après Hélène Martin Réunion ALLERGOLOR Epinal Février 2016</i>

Fig. 4. Éléments anamnestiques permettant de s'orienter vers des morsures de punaises de lit ou de puces.

Pour le taon l'extrait commercial de corps entier (*Tabanus sp.*) n'est également plus disponible et n'avait pas été évalué dans des essais cliniques. Il faut noter que dans une série de 25 patients symptomatiques nous avons retrouvé 7 prick-tests positifs [78], avec tests négatifs chez 10 témoins.

Pour les autres arthropodes hématophages aucun test cutané n'a ou n'a été disponible dans les batteries commercialisées même si pour les tiques molles de genre *Argas* des tests cutanés ont été positifs 24 fois (16 %) sur une série de 148 patients symptomatiques [79].

5.2. Tests biologiques

Si un CAP RAST® *A. communis* réalisé à partir d'un extrait de corps entier reste disponible, il ne détecte pas les anticorps anti-salivaires de façon satisfaisante. Une étude comparative a montré que les tests Elisa d'extraits de salive de moustiques étaient plus sensibles et plus spécifiques que les tests sériques commercialisés de corps entier de moustiques : le taux de positivité était de 56 % avec le test Elisa salivaire et de 25 % pour les IgE spécifiques chez des individus allergiques, contre 5 % chez les contrôles négatifs

[80]. Ariano et Panzani [58] ont cependant, trouvé des prick-tests et des IgE spécifiques élevées (technique du CAP Elisa®) en utilisant un extrait de corps entier de moustique *A. communis* dans toute leur série de 30 patients allergiques aux piqûres de moustiques. Dans la publication récente de Manuyakorn, le dosage des IgE spécifiques par UniCAP *A. communis* était positif chez 32 % des 50 enfants allergiques [68].

Les dosages d'IgE et d'IgG spécifiques effectués à large échelle par les équipes de Peng et al. [50,59] à Winnipeg, d'une part, et de Reunala et al. [26,51] 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.

Des études avec des allergènes recombinants bien choisis, croisant notamment entre les diverses espèces de moustiques, ont donné des résultats satisfaisants [32,81]. Des tests immunologiques avec trois allergènes recombinants d'*A. aegypti* ont été développés par Beckett et al. [82], r Aed a1 et r Aed a3 étant les plus sensibles.

Pour le taon, un CAP RAST *Tabanus spp* (i204) reste commercialisé. Sa sensibilité et sa spécificité n'ont pas été évaluées. Nous avons noté des taux d'IgE spécifiques élevés (de 0,84 U/mL à 51,8 U/mL) 20 fois sur 25 patients symptomatiques [78]. Pour Argas, un RAST était disponible il y a quelques années donnant des résultats positifs 12 fois sur 135 dosages dans la série de Kleine-Tebbe [79].

Les tests d'activation des basophiles ont été proposés pour l'étude des réactions d'hypersensibilité au taon [39] et au moustique [83]. En dépit de résultats satisfaisants, corrélés avec la clinique, ils ne peuvent être effectués que dans des laboratoires très spécialisés et non en routine. Par ailleurs, le manque d'extraits commerciaux disponibles situe cet examen uniquement au niveau d'unités de recherche.

6. Traitement

6.1. Traitement symptomatique

Les rares manifestations anaphylactiques doivent bénéficier du traitement consensuel de l'anaphylaxie avec en priorité administration intramusculaire d'adrénaline via dispositifs auto-injectables.

Le traitement des manifestations cutanées repose sur la prise par os d'un antihistaminique qui peut réduire les papules et le prurit [61] avec des résultats controversés sur les réactions retardées. Les corticoïdes topiques sont souvent employés au moment de la morsure pour en atténuer l'inflammation et la corticothérapie orale n'a pas été évaluée.

Pour le syndrome de Skeeter le schéma thérapeutique comporte des antipyrétiques et des antalgiques (paracétamol) [61]. Une surinfection nécessite un traitement antibiotique, du reste souvent administré systématiquement devant des lésions suspectes très inflammatoires et invalidantes, fréquentes en cas de morsure de taon ou de simule.

Chez les enfants très réactifs au moustique les auteurs finlandais ont proposé la prise systématique de cétirizine pendant toute la saison d'exposition aux morsures [84]. Administré en double insu versus placebo ce traitement a permis de réduire significativement prurit et réactions immédiates.

6.2. Immunothérapie allergénique (ITA)

Elle n'est plus d'actualité depuis la disparition des extraits commerciaux. Non approuvée aux États Unis et en France, elle a pu être proposée par voie injectable pour les réactions d'hypersensibilité sévères et invalidantes pour le moustique et le

taon lorsqu'un mécanisme IgE dépendant avait pu être démontré. Cependant, les résultats étaient mitigés en partie du fait de la mauvaise qualité de l'extrait qui était obtenu à partir de corps entiers et sans contrôle de la présence des allergènes majeurs. Une étude a concerné un essai d'ITA moustique par voie sublinguale ; réalisée en double insu avec de la salive de moustiques chez 57 patients allergiques elle a donné de bons résultats avec chez 87 % des patients traités une réduction des manifestations d'urticaire papulaire [85]. Ariano et Panzani [29] ont effectué avec succès une ITA moustique chez 20 patients présentant des réactions locales immédiates et retardées importantes avec un extrait de corps entier d'*A. communis* injecté régulièrement par voie sous-cutanée pendant 18 mois avec une dose cumulative de 120 IR. Pour Peng et Simons [32], une ITA moustique pourrait être envisagée chez les jeunes enfants présentant des réactions générales ou des réactions cutanées sévères, mais avec l'utilisation d'extraits salivaires purifiés et standardisés et peut être des allergènes recombinants convenablement définis.

6.3. Prévention des morsures

L'identification de l'arthropode responsable va permettre de mettre en œuvre des mesures environnementales [60,74]. Par exemple, pour le moustique on conseille le port de vêtements amples couvrants et à mailles serrées, plutôt de couleur claire. La suppression de points d'eau stagnante à proximité des logis réduit les endroits de ponte et la pose de moustiquaire sur les fenêtres ou autour du couchage empêche les morsures nocturnes. Pour les Argas, un aménagement du logis peut être nécessaire en évitant les chambres mansardées et en détruisant les nids de pigeons. Pour les punaises de lit, un nettoyage complet de la literie et de la chambre (en particulier les fissures de plancher ou de meubles), en utilisant éventuellement des insecticides, est justifié de même que pour les puces la recherche de gîtes chez les animaux de compagnie et leur traitement. Les conseils vis-à-vis des morsures de simules et d'*Ixodes* reposent sur le port de vêtements couvrants, l'éviction de la marche dans les herbes hautes et plus généralement sur la non-fréquentation de zones réputées comme infestées. Pour tous les arthropodes, il est conseillé de limiter l'usage de produits parfumés.

L'utilisation de répulsifs est délicate chez l'enfant. Ils ne sont applicables que pour les moustiques avec des résultats aléatoires en termes de rapport bénéfice/risque. Globalement, les huiles essentielles traditionnellement proposées (citronnelle, géranium, thym, lavande ou girofle) sont inefficaces [60,61,74]. Le diéthyltoluamide (DEET) doit être utilisé avec précautions chez l'enfant en raison de risques toxiques, encéphalopathies, troubles neurologiques, musculaires et mictionnels [82,86]. Il n'est préconisé que chez l'enfant de plus de 10 ans pour des séjours en pays tropicaux en éviction du risque de maladie vectorielle, pas pour des réactions d'hypersensibilité [60]. En Europe, les insectifuges recommandés chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 mois sont le citriodiol à base d'eucalyptus, l'IRS 3535 à 20 % et le PMDRBO mélange de cis et trans-pmenthane-3,8 diol (pour ces 2 produits au maximum 1 application/j jusqu'à la marche, puis 2/j de la marche à 12 ans et 3/j après 12 ans) [87] et à partir de 2 ans la picaridine [61].

Pour les répulsifs à base d'IRS 35/35 ceux contenant de l'énoxolone doivent être évités par principe de précaution (risque de convulsions en cas de surdosage). L'application des répulsifs sur le visage et les mains des jeunes enfants doit être prudente ou évitée en raison de risque d'ingestion.

L'utilisation au long cours d'insecticides ménagers à base d'organophosphorés-pyréthrinoides n'a pas fait preuve de son innocuité même si le risque d'intoxication aiguë dans le cadre d'une utilisation domestique est réduit [60]. Ils sont cependant absorbés par l'organisme et leurs métabolites sont présents dans les urines le mois suivant un traitement insecticide de l'habitat [88]. Quelques études animales jettent un doute sur le rôle pathogène

de l'exposition à des insecticides organophosphorés à petites doses [60,89,90].

7. Conclusion

Fréquentes chez l'enfant, habituellement uniquement cutanées et rarement généralisées, les réactions d'hypersensibilité aux morsures d'arthropodes hématophages sont source de questions et d'inquiétude par les parents. La crainte de réactions plus sévères lors de nouvelles morsures, la non-reconnaissance de l'arthropode responsable et les informations médiatiques font craindre le rôle d'un hyménoptère ou la transmission de maladies vectorielles par tiques ou *Aedes albopictus*.

Le rôle de l'allergologue est de rassurer, d'éliminer un diagnostic différentiel et d'apporter des réponses précises en évitant d'accuser à tort une piqure d'araignée. Les mesures thérapeutiques sont symptomatiques, mais le diagnostic entomologique permet de proposer des mesures préventives et d'éviter des examens complémentaires inutiles et coûteux.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Lavoipierre MM. Feeding mechanism of blood-sucking arthropods. *Nature* 1965;208:302–3.
- [2] Bowen MF, Davis EE, Haggart D, Romo J. Host-seeking behavior in the autogenous mosquito *Aedes atropalpus*. *J Insect Physiol* 1994;40:511–7.
- [3] Bowen MF, Davis EE. The effects of allatectomy and juvenile hormone replacement on the development of host-seeking behavior and lactic acid receptor sensitivity in the mosquito *Aedes aegypti*. *Med Vet Entomol* 1989;3:53–60.
- [4] Bodin A. Modulation du comportement de recherche de l'hôte chez les insectes hématophages : importance des facteurs endogènes. Tours: Université François Rabelais; 2008 [Thèse de doctorat en sciences de la vie. 145 pages. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/>].
- [5] Guerenstein PG, Nunez JA. Feeding response of the hematophagous bugs *Rhodnius prolixus* and *Triatoma infestans* to saline solutions: a comparative study. *J Insect Physiol* 1994;40:747–52.
- [6] Shirai Y, Funada F, Seki T, Morohashi M, Kamimura K. Landing preference of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) on human skin among ABO blood groups, secretors or nonsecretors, and ABH antigens. *J Med Entomol* 2004;41:796–9.
- [7] Syed Z, Leal WS. Maxillary palps are broad spectrum odorant detectors in *Culex quinquefasciatus*. *Chem Senses* 2007;32:727–38.
- [8] Acree F, Turner RB, Gouck HK, Beroza M, Smith N. L-lactic acid: a mosquito attractant isolated from humans. *Science* 1968;161:1346–7.
- [9] Verhulst NO, Qiu YT, Beijleveld H, Maliepaard C, Knights D, Schulz S, et al. Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes. *PloS One* 2011;6(12):e28991, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028991>.
- [10] Zhou YH, Zhang ZW, Fu YF, Zhang GC, Yuan S. Carbon dioxide, odorants heat and visible cues affect wild mosquito landing in open spaces. *Front Behav Neurosci* 2018;12:86.
- [11] Shirai O, Tsuda T, Kitagawa S, Naitoh K, Seki T, Kamimura K, et al. Alcohol ingestion stimulates mosquito attraction. *J Am Mosq Control Assoc* 2002;18:91–6.
- [12] Paskewitz S, Irwin P, Konwinski N, Larson S. Impact of consumption of bananas on attraction of *Anopheles stephensi* to humans. *Insects* 2018;9(4):129, <http://dx.doi.org/10.3390/insects9040129> [pii: E129].
- [13] Himeidan YE, Elbashir MI, Adam I. Attractiveness of pregnant women to the malaria vector, *Anopheles arabiensis*, in Sudan. *Am Trop Med Parasitol* 2004;98:631–3.
- [14] Lehiy CJ, Drolet BS. The salivary secretome of the biting midge, *Culicoides sonorensis*. *Peer J* 2014;2:e426, <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.426>. eCollection 2014.
- [15] Almeras L, Orlandi-Pradines E, Fontaine A, Villard C, Boucomont E, de Senneville LD, et al. Sialome individuality between *Aedes aegypti* colonies. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009;9:531–41.
- [16] Yoshida S, Suto D, Niimi M, Tao L, Sun B, Kambayashi J, et al. Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by anopheline antiplatelet protein, a saliva protein from a malaria vector mosquito. *Blood* 2008;111:2007–14.
- [17] Jariyapan N, Roytrakul S, Paemane A, Junkum A, Saeung A, Thongsahuan S, et al. Proteomic analysis of salivary glands of *Anopheles barbirostris* species A2 (Diptera: Culicidae) by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Parasitol Res* 2012;111:1239–49.
- [18] Kerlin RL, Hughes S. Enzymes in the saliva from four parasitic arthropods. *Med Vet Entomol* 1992;6:121–6.

- [19] Wirtz HP. Bioamines and proteins in the saliva and salivary glands from palaearctic blackflies (Diptera: Simuliidae). *Trop Med Parasitol* 1990;41:59–64.
- [20] Cupp EW, Cupp MS. Black fly (Diptera: Simuliidae) salivary secretions: importance of vector competence and disease. *J Med Entomol* 1997;34:87–94.
- [21] Hourcade DE, Akk AM, Mitchell LM, Zhou HF, Hahart R, Pham CTN. Anti-complement activity of the *Ixodes scapularis* salivary protein Salp 20. *Mol Immunol* 2016;69:62–9.
- [22] Brossard M. Tick immunobiology. *Parasitology* 2004;129(7):S161–76.
- [23] Kotsyfakis M, Sa-Nunes A, Francischetti IMB, Mather TN, Andersen JF, Ribeiro JMC. Antiinflammatory and immunosuppressive activity of sialostatin L, a salivary cystatin from the tick *Ixodes scapularis*. *J Biol Chem* 2006;281:26298–307.
- [24] Koci J, Simo L, Park Y. Autocrine/paracrine dopamine in the salivary glands of the blacklegged tick *Ixodes scapularis*. *J Insect Physiol* 2014;62:39–45.
- [25] Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, et al. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, *Tabanus yao*. *Allergy* 2011;66:101–9.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Ariano R, Panzani RC. Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:131–8.
- [30] Peng Z, Lam H, Xu W, Cheng L, Chen YL, Simons FER. Characterisation and clinical relevance of two recombinant mosquito *Aedes aegypti* salivary allergens, rAed a1 and rAed a2. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:532.
- [31] Peng Z, Xu W, James AA, Lam H, Sun D, Cheng L, et al. Expression, purification, characterisation and clinical relevance of rAed 1, a 68 kDa recombinant mosquito *Aedes aegypti* salivary allergen. *Int Immunol* 2001;13:1445–52.
- [32] Peng Z, Simons FER. Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:198–209.
- [33] Malafronte Rdos S, Calvo E, James AA, Marinotti A. The major salivary gland antigens from *Culex quinquefasciatus* are D-7 related proteins. *Insect Biochem Mol Biol* 2003;33:63–71.
- [34] Peng Z, Xu WW, Sham Y, Lam H, Sun D, Li C, et al. Mosquito allergen Aed a3: cloning, comprehensive molecular analysis, and clinical evaluation. *Allergy* 2016;71:621–8.
- [35] Peng Z, Li C, Beckett AN, Guan Q, James AA, Simons FER. rAed a 4: a new 67-kDa *Aedes Aegypti* mosquito salivary allergen for the diagnosis of mosquito allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170(3):206–10, <http://dx.doi.org/10.1159/000448587>. Epub 2016 Sep 8.
- [36] www.allergome.org.
- [37] Schaffartzik A, Marti E, Cramer R, Rhyner C. Cloning, production and characterization of antigen 5 like proteins from *Simulium vittatum* and *Culicoides nubeculosus*, the first cross-reactive allergen associated with equine insect bite hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 2010;137:76–83.
- [38] Hempelchom C, Sookrung N, Srisuka W, Reamtong O, Sakolvaree Y, Chaicumpa W, et al. Characterization of IgE-binding proteins in the salivary glands of *Simulium nigrogilvum* (Diptera: Simuliidae). *Parasitol Res* 2019;118:2353–859.
- [39] An S, Ma D, Wei JF, Yang X, Yang SW, Yang H, et al. A novel allergen Tab y1 with inhibitory activity of platelet aggregation from salivary glands of horseflies. *Allergy* 2011;66:1420–7.
- [40] Valenzuela JG, Ribeiro JM. Purification and cloning of the salivary nitrophorin from the hemipteran *Cimex lectularius*. *J Exp Biol* 1998;201:2659–64.
- [41] Valenzuela JG, Charlab R, Galperin MY, Ribeiro JM. purification and expression of an apyrase from the bed bug *Cimex lectularius*. New type of nucleotide-binding enzyme. *J Biol Chem* 1998;273:30583–90.
- [42] Gauci M, Stone BF, Thong YH. Isolation and immunological characterization of allergens from salivary glands of the Australian paralysis tick *Ixodes holocyclus*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:208–12.
- [43] Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2013. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:324–34.
- [44] Hilger C, Bessot JC, Hutt N, Grigioni F, De Blay F, Pauli G, et al. IgE-mediated anaphylaxis caused by bites of the pigeon tick *Argas reflexus*: cloning and expression of the major allergen Arg r1. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:617–22.
- [45] Cantillo JF, Fernandez-Caldas E, Puerta L. Immunological aspects of the immune response induced by mosquito allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2014;165:271–82.
- [46] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp/mosquito syndrome. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:175–84.
- [47] Freye HB, Litwin C. Coexistent anaphylaxis to diptera and hymenoptera. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:270–2.
- [48] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp-mosquito syndrome: extension of cross-allergenicity to the horsefly. *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32:16–9.
- [49] Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61–3.
- [50] 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.

- [51] Reunala T, Brummer-Korvenkontio H, Palosuo K, Miyani M, Ruiz-Haldonado R, Löwe A, et al. Frequent occurrence of IgE and IgG antibodies against saliva of *Aedes communis* and *Aedes aegypti* mosquitoes in children. *Arch Allergy Immunol* 1994;104:366–71.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Reunala K, Brummer-Korvenkontio H, Lappalainen P, Räsänen L, Palosuo T. Immunology and treatment of mosquito bites. *Clin Exp Allergy* 1990;20(4):19–24.
- [55] Mellanby K. Man's reaction to mosquito bites. *Nature* 1946;158:554.
- [56] McKiel JA, West AS. Nature and causation of insect bite reaction. *Pediatric Clin North Am* 1961;61(8):795–816.
- [57] Peng Z, Simons FE. 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.
- [58] Ariano R, Panzani RC. Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Allergy Immunol* 2004;36:131–8.
- [59] 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.
- [60] Feuillet-Dassonval C, Lavaud F, Viniaker H, Bidat E. Réactions allergiques aux piqûres de moustiques, quelle prévention ? *Arch Pediatr* 2006;13:93–9.
- [61] Haas H, Tran A. Allergie aux piqûres de moustiques. *Arch Pediatr* 2014;21:913–7.
- [62] Lavaud F, Bouchet F, Mertes P-M, Kochman S. Allergie aux piqûres d'insectes hématophages : manifestations cliniques. *Allergie Immunol* 1999;31:311–6.
- [63] Hutt N, Pauli G. Allergie aux insectes piqueurs (hyménoptères exclus). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36:503–6.
- [64] McCormack DR, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ, et al. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39–44.
- [65] Alcazar MM, Cueto R, Caloto M, Ordoqui E, Martinez MJ. Allergy to mosquito bite. A case report (abstract). *Allergy* 1995;50(26):389.
- [66] Hassoun S, Drouet M, Sabbah A. Anaphylaxis caused by a mosquito: report of two clinical cases. *Allergol Immunol* 1999;31:285–7.
- [67] Castro-Almarales RL, Alvares-Castello M, Ronquillo-Diaz M, Rodriguez-Canosa JS, Gonzales-Leon M, Navarro-Viltre BI, et al. Sensitivity and specificity of skin prick test with two concentrations of standardized extract of *Culex quinquefasciatus* in allergic children. *Rev Alerg Mex* 2016;63:11–9.
- [68] Manuyakorn W, Itsaradisakul S, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Sasakulporn C, Jotikasthira W, et al. Mosquito allergy in children: clinical features and limitation of commercially-available diagnostic tests. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017;35:186–90.
- [69] Weckesser S, Hilger C, Lentz D, Jakob T. Anaphylactic reactions to bites of the pigeon tick *Argas reflexus*. *Eur J Dermatol* 2010;20:244–5.
- [70] Falcone FH. Le polynucléaire basophile et immunité antiparasitaire. Une mise à jour. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:14–22.
- [71] Walker GB, Harrison PV. Seasonal bullous eruption to mosquitoes. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:127–32.
- [72] Brown A, Griffiths THD, Erwins S, Dyrenforth LY. Arthus' phenomenon from mosquito bites. Report of a case with experimental studies. *South Med J* 1938;31:590.
- [73] Simons FE, Peng Z. Skeeter syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:705–7.
- [74] Tennstedt D. Peau et moustiques. In: *Progrès en dermatologie allergologie* Lille 2004. Paris: John Libbey Eurotext; 2004. p. 91–104.
- [75] 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.
- [76] Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergic specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.
- [77] 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.
- [78] Lavaud F, Peiffer G, Guérin L, Fontaine JF, Sabouraud D, Bouchet F. Réactions allergiques après piqûres de taon. VIII^e journées parisiennes d'allergie 2000. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:144.
- [79] Kleine-Tebbe J, Heinatz A, Gräser I, Dautel H, Hansen GH, Kespohl S, et al. Bites of the European pigeon tick (*Argas reflexus*): risk of IgE-mediated sensitizations and anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:190–5.
- [80] Wang Q, Beckett A, Simons FE, et al. Comparison of the mosquito saliva capture enzyme-linked immunosorbent assay and the unicap test in the diagnosis of mosquito allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):199–200.
- [81] Simons FER, Peng Z. Mosquito allergy: recombinant mosquito salivary antigens for new diagnostic tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:403–5.
- [82] 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:S74.
- [83] Sakakibara Y, Wada T, Muraoka M, Matsuda Y, Toma T, Yachie A. Basophil activation by mosquito extracts in patients with hypersensitivity to mosquito bites. *Cancer Sci* 2015;106:965–71.
- [84] 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.
- [85] Hannstadt RL, Pires MG. Diptera (mosquito) allergenic extract. A new approach to papular urticaria hyposensitization. Germany: Lange; 1993 [7th Int Paul Ehrlich Sem.].
- [86] Davies MH, Soto RJ, Stewart RD, Johnson SC. Toxicity of diethyltoluamide-containing insect repellents. *JAMA* 1988;259:2239–40.
- [87] Caumes E, Camus D. Zika, sexe et moustiques. . . la transmission sexuelle du virus complique la surveillance épidémiologique et la prévention. *J Pediatr Puer* 2016;29:278–88.
- [88] Aprea C, Strambi M, Novelli MT, Lunghini L, Bozzi N. Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect* 2000;108:521–5.
- [89] Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004;112:1125–32.
- [90] Carr RL, Chambers HW, Guarisco JA, Richardson JR, Tang J, Chambers JE. Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats. *Toxicol Sci* 2001;59:260–7.