



HAL
open science

Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages

E Beaudouin, Pascal Poncet, F Lavaud

► To cite this version:

E Beaudouin, Pascal Poncet, F Lavaud. Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages. *Revue française d'allergologie*, 2022, 62 (1), pp.18 - 31. 10.1016/j.reval.2021.08.002 . pasteur-03718507

HAL Id: pasteur-03718507

<https://pasteur.hal.science/pasteur-03718507>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages.

Components of hymenoptera venoms and blood-sucking arthropods saliva.

Etienne Beaudouin¹, Pascal Poncet², François Lavaud³

¹Institut d'allergologie, CHR de Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, 57 000 Metz, France

²Hôpital Armand Trousseau, APHP, "Allergie & Environnement" et Institut Pasteur, département d'Immunologie, Paris, France"

³Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 51090 cedex, France

Auteur correspondant : François Lavaud, e-mail lavaud.pro@laposte.net

Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages.

Components of hymenoptera venoms and blood-sucking arthropods saliva.

RESUME

Les venins d'hyménoptères contiennent de nombreuses substances à propriétés toxiques responsables des phénomènes inflammatoires observés lors de l'envenimation. Des amines biogènes, des enzymes et des peptides à propriétés histaminolibératrices ont été isolés dans le venin des apidés et des vespides. Chez les formicidés on insiste sur le rôle d'alcaloïdes. Ces substances ont également des propriétés hémolytiques, cytolytiques et pour certaines une action neurotoxique.

De nombreux allergènes sont répertoriés surtout dans le venin d'abeille. La phospholipase A2 (Api m 1) est un allergène majeur, de même que la hyaluronidase (Api m 2). D'autres allergènes jouent un rôle important dans la sensibilisation au venin d'abeille, en particulier la mellitine (Api m 4), une dipeptidylpeptidase (Api m 5) et surtout l'icarapine (Api m 10). Au total douze allergènes ont été inscrits dans la nomenclature.

Chez les vespides les allergènes majeurs sont la phospholipase A1, la hyaluronidase et les antigènes 5. Ces allergènes sont plus ou moins partagés entre guêpes *Vespula*, guêpes *Polistes* et frelons *Vespa* ce qui rend le diagnostic de sensibilisation sérologique spécifique difficile.

Les venins de fourmis sont moins bien connus, essentiellement représentés par une phospholipase A1 (Sol i 1) chez la fourmi *Solenopsis*.

Concernant les arthropodes hématophages la composition des salives est moins explorée sauf pour le moustique où 9 allergènes salivaires ont été identifiés. Ces allergènes sont souvent communs entre différentes espèces ce qui explique la fréquence de réactions croisées aussi bien in vivo qu'in vitro. Ces communautés antigéniques expliquent aussi des co-sensibilisations entre diptères hématophages et hyménoptères

SUMMARY

Hymenoptera venoms contain many substances with toxic properties engaging inflammation in the sting location. Biogenic amines, enzymes and mast cell degranulating peptides are identified in apidae and vespidae venoms. In formicidae alkaloids are involved. These substances are also hemolytic, cytolytic and for some of them neurotoxic components.

Numerous allergens are identified especially in the bee venom. Phospholipase A 2 (Api m 1) is a major allergen as the hyaluronidase (Api m 2). Other allergens play a major rôle in bee venom sensitization. These are mellitin (Api m 4), dipeptidylpeptidase (Api m 5) and more recently icarapin (Api m 10). In summary twelve bee venom allergens are to date inscribed in the international nomenclature.

In vespidae, major allergens are the phospholipase A 1, the hyaluronidase and the antigens 5. These allergens are more or less dispatched between *Vespula*, *Polistes* and *Vespa* species. So the specific diagnosis by mean of serology may be particularly difficult.

Ant venoms are less studied and essentially known as a phospholipase (Sol i 1) in the venom of *Solenopsis* species.

The saliva of blood-sucking arthropods saliva contains also many components which are less known, except for the mosquito where 9 salivary allergens were identified. All these allergens are often common to different species. This fact explains the high frequency of cross reactions observed as well as in vivo or in vitro studies. Allergen communities are also involved in co-sensitization between hymenoptera and diptera.

Mots-clés : venins, diagnostic par allergènes moléculaires, hyménoptères, insectes hématophages, diptères, tiques.

Key words : Venoms, component resolved diagnosis, hymenoptera, blood-sucking arthropods, diptera, ticks.

Abréviations :

ADP/ATP : Adénosine diphosphate/Adénosine triphosphate

CAP : Cystein-rich secretory proteins, Antigen 5 and Pathogenesis-related proteins group 1

CCD : Cross-reactive Carbohydrate Determinant

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgE : immunoglobuline E

IgEs : IgE spécifiques

kDa : kilodalton

MCD : Mast Cell Degranulating

MRGPRX2 : Mas-Related G-Protein Coupled Receptor member X2

MRJP : Major Royal Jelly Protein

NO : oxyde d'azote

PLA2 : phospholipase A2

SK : Small conductance calcium-activated K⁺

INTRODUCTION

Les composants des venins d'hyménoptères ont fait l'objet de très nombreux travaux tant sur le plan biochimique que pharmacologique et immunologique, et ce depuis plus de 30 ans [(1-3)]. Actuellement les nouvelles techniques de génie génétique permettent de mieux apprécier la place et le rôle des allergènes majeurs et d'orienter de façon plus précise le diagnostic d'allergie et l'immunothérapie.

Le venin d'abeille demeure le plus étudié et le mieux connu, des ombres persistent pour les vespides où les allergènes sont moins bien caractérisés.

Sur les 7 espèces qui ont fait l'objet d'études, abeille, bourdon, guêpe *Vespula*, frelon *Dolichovespula*, frelon *Vespa* et 2 guêpes *Polistes*, 34 allergènes ont été décrits avec 17 protéines (en assimilant polypeptides et peptides) différentes. Leurs poids moléculaires s'étalent largement de 3 à 200 kDa et 7 d'entre elles ont des points isoélectriques basiques (8,1 à 9,8).

Pour la salive des arthropodes piqueurs, les connaissances sont fragmentaires en dehors de la salive de moustique.

1. LES HYMENOPTERES

A. Venin d'abeille

1- Volume

Les volumes des sacs à venin et leurs contenus en terme qualitatif et quantitatif varient selon les espèces, l'âge et le groupe social de l'insecte. Le venin comporte 90% d'eau et 10% de substances diverses dont une soixantaine ont pu être identifiées. Cependant des différences importantes peuvent être notées selon les auteurs [4] (Tableau 1).

On estime en moyenne qu'une abeille injecte par piqûre 140 à 150 microgrammes de venin [5,6] et que 90% du contenu du sac à venin sont injectés en vingt secondes [7], le sac laissé en place continuant à se contracter automatiquement. La dose létale moyenne de venin d'abeille varie entre 2,8 et 3,5 mg de venin par kilo de poids chez l'homme [7-9]. De la sorte il a été évalué qu'un sujet non allergique de 60-70 kilos a un risque de 50% de décès après 1000 à 1500 piqûres mais des morts après 200 à 500 piqûres ont été rapportées [7,10]. Schématiquement on distingue dans le venin 3 types de substances : les amines biogènes à propriétés toxiques, les polypeptides et protéines non enzymatiques, également pourvus de propriétés toxiques mais certains sont des allergènes, et les enzymes qui comprennent la majorité des allergènes tout en gardant leurs propriétés fonctionnelles et notamment une activité protéasique, cytotoxique.

Ainsi, on a pu identifier plus de cent peptides et protéines dans le venin d'abeille [11].

2- Variations

- selon les techniques d'extraction (décortication ou électrostimulation), le venin d'abeille contient des taux variables d'enzymes (dont la hyaluronidase) et également de mellitine [12-14] (Figure 1). Les lots de venins peuvent donc varier et avoir des propriétés toxiques et allergéniques différentes. Actuellement la calibration des extraits allergéniques se fait sur les allergènes majeurs et surtout sur la teneur en phospholipase A2 (PLA2).

- selon l'âge de l'insecte : l'activité de la hyaluronidase est maximale dès la naissance de l'abeille et reste constante jusqu'à la fin de sa vie. En revanche l'histamine n'atteint sa concentration maximale qu'autour du 35^e jour après l'éclosion [1,15,16] (Figure 2).

- selon le rang social: chez les ouvrières le sac à venin est plus volumineux et son contenu protéique plus abondant; le réservoir des reines est 3 fois plus petit et la hyaluronidase y est moins abondante [1]. Il en est de même pour la PLA2 [17]. En revanche il contient une grande quantité de vitellogénine.

- selon les espèces : des études déjà anciennes [18,19] se sont attachées à déterminer si la composition du venin était différente entre l'abeille domestique européenne et des espèces africaines hybrides, plus agressives et qualifiées « d'abeilles tueuses » dans de petites épidémies aux USA avec des taux de morbidité plus élevés [9]. Qualitativement les venins sont proches, notamment pour leur teneur en allergènes et en PLA2. Cependant la quantité injectée est variable, 147 microgrammes en moyenne pour les espèces européennes, 94 microgrammes pour les espèces africaines. La dose létale chez la souris est équivalente [20] et les différences épidémiologiques seraient uniquement comportementales.

3-Allergènes

Deux substances sont reconnues comme des allergènes majeurs sur des études en immunoblots, la PLA2 et la hyaluronidase [21]; récemment s'y est ajouté l'icarapine (Api m 10). La mellitine est moins allergisante. D'autres allergènes sont répertoriés, avec des propriétés immunologiques moins importantes (Tableau 2). Tous les allergènes n'ont pas encore été identifiés.

- *Phospholipase A2 (PLA2, Api m 1)*

Elle représente 10 à 15% des protéines du venin d'abeille [22]. C'est une petite glycoprotéine de 134 acides aminés, de poids moléculaire de 16 à 20 kDa. Dans la nomenclature internationale, elle est codifiée Api m 1. Elle possède 2 pôles, hydrophile et hydrophobe, avec un site de fixation pour le calcium. Ses propriétés biologiques sont communes aux autres phospholipases, dont celle retrouvée chez l'homme dans les phénomènes inflammatoires. Sa structure est connue [23] et cette enzyme est présente dans d'autres venins dont des venins de serpent et aussi dans le pancréas porcin, mais avec une identité de séquence faible, de l'ordre de 20%, ce qui ne lui confère pas de réactivité croisée [24]. Il en est de même pour les phospholipases des venins de vespides et il est admis qu'il n'y a pas de réactivité croisée par cette enzyme entre apidés et vespides [25].

Il s'agit d'un allergène majeur, reconnu par 90% des patients allergiques au venin d'abeille [4,26,27]. Les travaux de King [28] ont montré que la PLA2 avait une activité allergénique 10 fois supérieure à celle du venin total mais avec un potentiel variable d'un patient à l'autre. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle demeure moins réactogène que d'autres allergènes dont la hyaluronidase.

La PLA2 a été clonée et elle est disponible sous forme recombinante rApi m 1 pour le titrage des IgE spécifiques (IgEs) (composant allergénique immunoCAP i268). La capacité de fixation des IgE est identique chez le patient sensibilisé au venin d'abeille entre la protéine recombinante et la protéine naturelle [29-31].

Les Api m 1 de différentes espèces d'abeille sont très proches [19,32] et Api m 1 possède aussi 53% d'homologie de structure avec les phospholipases A2 de venin de bourdon [33,34].

Api m 1 est un allergène riche en déterminants carbohydrates (CCD), qui peuvent être à l'origine de tests *in vitro* faussement positifs par réaction croisée avec d'autres CCD présents sur d'autres allergènes : pollens, latex, aliments, autres venins dont celui des vespides (sauf le venin de poliste qui en est dépourvu). La forme recombinante actuellement disponible ne contient pas de CCD car elle est clonée à partir d'*Escherichia coli* [30,35]. La spécificité des tests *in vitro* en est améliorée et les travaux de Muller ont montré que les sérums de 97% des vrais allergiques au venin d'abeille reconnaissent rApi m 1 [36]. Cependant la sensibilité est moins bonne, de l'ordre de 57 à 82%, et l'absence de réactivité à Api m 1 reste insuffisante pour exclure une sensibilisation au venin d'abeille [37]. D'autres allergènes (Api m 2 et Api m 10) doivent être pris en compte.

En dehors de ses propriétés d'allergène, la PLA2 possède une forte activité enzymatique et cytotoxique [1]. Seule, la PLA2 n'est pas toxique mais elle s'associe à la mellitine pour former un complexe appelé facteur hémolytique d'abeille qui clive les phospholipides de la membrane cellulaire [38].

Elle est responsable de lésions cellulaires par hydrolyse des liaisons 2-ester des glycérophospholipides de la série L [4,39]. Cette activité enzymatique n'est pas obligatoirement reliée à son allergénicité [35,40]. Cependant la libération d'histamine [41], de 5-OH-tryptamine, d'hexosaminidase et de cytokines pro Th2 dont l'interleukine 4 est consécutive chez le rat à l'action de la PLA2 sur les phospholipides membranaires.

L'activité cytotoxique reste présente en l'absence d'anticorps spécifiques [42]. Ainsi la PLA2 induit une libération non spécifique d'histamine par les basophiles humains [43], son action sur les phospholipides membranaires rend les tissus plus perméables à la diffusion rapide du venin. Elle peut aussi induire une contraction des muscles lisses, une hypotension et une augmentation de la perméabilité vasculaire [44,45]. La PLA2 recombinante possède les mêmes propriétés enzymatiques que la PLA2 naturelle avec des phénomènes d'histaminolibération non spécifique identiques [46].

On connaît aussi une phospholipase B qui majore l'activité de la PLA2. Les phospholipases B sont des composants importants du venin de serpent [47].

- *Hyaluronidase (Api m 2)*

C'est une glycoprotéine basique de 43 kDa, capable de cliver l'acide hyaluronique et d'augmenter la perméabilité du tissu conjonctif. Elle représente autour de 1% du poids sec du venin [29]. Elle joue un rôle important dans la diffusion du venin et elle potentialise l'activité des autres constituants. Elle n'est pas directement neuro- ou cytotoxique et elle clive les ponts glycosylés β -1,4 entre la N-acétylglucosamine et l'acide D-glucuronique [48].

C'est une enzyme labile dont la présence est inconstante dans les lots de venin [1]. Il s'agit d'un composant utile à la standardisation des extraits allergéniques.

Api m 2 est un allergène majeur et un recombinant rApi m 2 a été synthétisé. Exprimé sur *E. coli*, il possède une activité enzymatique plus faible (30%) que celle de l'allergène naturel purifié et une capacité de liaison aux IgE inférieure [26,49]. Un autre recombinant obtenu sur Baculovirus est glycosylé mais possède les mêmes activités enzymatiques et antigéniques que l'allergène naturel [49]. La structure tertiaire de la molécule est ici importante pour son activité biologique.

La structure en est connue, c'est une protéine globulaire composée de 11 feuillets β et 10 hélices α [50]. La hyaluronidase d'abeille a une identité de séquence de 50% avec celle des vespidés ce qui peut expliquer certaines réactivités croisées par cet allergène mais avec une pertinence clinique qui reste à déterminer [51].

- *Mellitine (Api m 4)*

Cet allergène spécifique de l'abeille représente 50% du poids du venin [4,22,52]. C'est un petit polypeptide de 2480 Da, de 26 acides aminés [1] qui intervient dans les propriétés pro-inflammatoires [53]. C'est un puissant toxique avec des activités de détersion du surfactant par diminution des tensions de surface [4]. La mellitine possède une activité hémolytique considérable et elle est cytotoxique. Elle intervient ainsi dans des phénomènes d'histaminolibération non spécifique par les mastocytes et les basophiles. Au niveau cellulaire elle interagit avec les systèmes enzymatiques de la membrane cellulaire par interruption de la phosphorylation oxydative des nucléotides [4,54]. Elle est susceptible de faire libérer des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles [1,55]. Elle potentialise la PLA2 dont l'activité est multipliée par 5 en présence de mellitine [56]. On lui confère des propriétés anti-microbiennes, anti-virales, anti-inflammatoires et anti-néoplasiques *in vitro* ou *in vivo* [6].

Lors de la piqûre d'abeille, elle est responsable d'une douleur importante par action directe et indirecte sur les récepteurs nociceptifs et d'une réaction inflammatoire persistante [57]. Elle possède en outre une puissante action vasodilatatrice sur les capillaires, une activité hypotensive et entraîne une contraction des muscles lisses. Elle

serait en cause dans les effets secondaires toxiques observés lors de l'immunothérapie spécifique, qui sont plus fréquents avec le venin d'abeille qu'avec le venin de guêpe.

Son antigénicité est certaine mais c'est un allergène mineur, reconnu par 25 à 35% des patients sensibilisés au venin d'abeille [12,58]. La nomenclature internationale la classe en Api m 4, des isoformes existent, mellitine-S et mellitine-F mais en petite quantité dans le venin [6,59], les recombinants ne sont pas encore sur le marché [60], mais sa structure cristalline est publiée [61] et elle est disponible en peptide de synthèse.

- Autres allergènes

Le venin d'abeille contient une phosphatase acide (Api m 3), glycoprotéine de 49 kDa dont 70% du gène a pu être cloné et séquencé [60,62,63]. Cet allergène appartient à la famille des phosphatases acides d'origine lysosomiale. La phosphatase acide est également présente dans le venin des vespides [4]. Des études épidémiologiques ont pu être effectuées montrant qu'il s'agit d'un allergène reconnu par 37 à 60% des patients sensibilisés au venin d'abeille [27,63]. La forme recombinante est moins réactive que la forme naturelle, reconnue par seulement 37% des patients allergiques [63]. La phosphatase acide reste considérée comme allergène mineur [52]. Son intervention dans les réactions croisées entre venins est incertaine. Comme la hyaluronidase, elle présente une activité toxique et favorise la diffusion du venin [1]. Sa sous-représentation dans les extraits allergéniques pourrait expliquer certains faux négatifs lors des bilans [60,63].

On connaît aussi une enzyme à activité protéase, de poids moléculaire 39 kDa, qui est probablement un allergène majeur, dénommé Api m 7 [12,64], et un polypeptide de 71 acides aminés et de poids moléculaire 7,9 kDa, Api m 6, allergène mineur qui correspond à 1 à 2% du poids sec de venin [65]. Il serait reconnu par 42% des patients. Il existe sous 4 isoformes de 7190 à 7808 Da. Aucune parenté avec des protéines connues n'a pu être déterminée lors de son séquençage. Api m 6 n'est pas glycosylé, ses propriétés fonctionnelles demeurent inconnues.

Un allergène C de haut poids moléculaire (102 kDa) a été identifié comme étant une dipeptidylpeptidase (Api m 5) par Blank [66]. Cet allergène mineur est proche des dipeptidylpeptidases de la guêpe *Vespula Ves v 3* et de la guêpe *Polistes Pol d 3* avec des réactions croisées dans plus de 50% des cas [11] (figure 3). Un dosage d'IgEs pour Api m 5 est disponible en diagnostic de routine.

On a isolé aussi une carboxylestérase (Api m 8) et une carboxypeptidase (Api m 9) [6] reconnues comme des allergènes mineurs.

L'icarapine (Api m 10) [67], peptide riche en carbohydrates présent dans le revêtement du canal conducteur du venin, a été reconnue par les IgEs de certains apiculteurs puis de patients allergiques. C'est un allergène instable de fonction inconnue avec au moins 9 isoformes. Des protéines icarapin-like ont été identifiées dans de nombreuses espèces d'insectes : dans l'ordre des hyménoptères chez les abeilles *Apis cerana* et l'abeille solitaire découpeuse *Megachile rotundata*, les bourdons (*Bombus terrestris*), les guêpes (*Polistes dominula*), et les fourmis (*Solenopsis invicta*). Elle est aussi présente chez des scarabées (*Leptinotarsa decemlineata*), des mouches (*Drosophila grimshavi*), les puces, les termites, les moustiques, les thrips et les coléoptères [68]. Cependant le seul insecte où un homologue d'Api m 10 a été mis en évidence comme un composant du venin par techniques protéomiques est la guêpe *Polistes dominula*. Il s'agit d'un allergène majeur qui a de nombreuses implications en diagnostic et en thérapeutique. C'est un marqueur

de l'allergie au venin d'abeille utile dans les diagnostics différentiels mais sa sous-représentation dans certains extraits à usage thérapeutique pourrait expliquer des échecs dans les immunothérapies allergéniques [11,69].

Sont également isolées comme allergènes des protéines de la gelée royale, la Major Royal Jelly Protein 8 (MRJP 8) et la Major Royal Jelly Protein 9 (MRJP 9) [6]. Ce sont des composants glycosylés donnant de fausses IgE-réactivités par le biais des déterminants carbohydrates CCD, mais leur allergénicité a été démontrée par tests cutanés chez 15% des patients allergiques au venin d'abeille pour la MRJP 8 et 34 % pour la MRJP 9 [70]. Cette réactivité proche de celle d'Api m 2 leur confère un rôle d'allergène mineur mais à considérer. Les codes internationaux de ces allergènes sont Api m 11.0101 et Api m 11.0201.

De même on a pu mettre en évidence le rôle allergisant de la vitellogénine dont la nomenclature est Api m 12. Le précurseur de la vitellogénine est une lipoglycoprotéine synthétisée et stockée dans la graisse puis sécrétée dans l'hémolymphe sous forme mature [6]. Chez l'abeille elle est surtout abondante chez la reine et après synthèse elle est transportée dans les oocytes où elle nourrit les embryons. Elle joue un rôle important pour la signalisation hormonale, la transition d'abeille infirmière en abeille butineuse, la résistance au stress et la longévité chez les ouvrières [71]. Une vitellogénine est également présente chez la guêpe *Vespula* avec les mêmes fonctions et une allergénicité comparable (*Ves v 6*). Ces protéines de 200 kDa ont une homologie de structure de 40% ce qui en fait des allergènes croisés potentiels. Aussi bien pour l'abeille que pour la *Vespula* les vitellogénines ont pu être synthétisés sous forme de recombinants. Ces allergènes sont reconnus par 40 % des sérums de patients allergiques après élimination des déterminants carbohydrates [72]. Ce sont des allergènes mineurs, à potentiel allergisant dans certaines circonstances et à évoquer dans l'exploration de réactions croisées entre abeille et *Vespula*.

4- Amines biogènes, polypeptides et protéines non allergéniques

De très nombreuses substances à propriétés pharmacologiques puissantes mais dépourvues de rôle immunogène ont été répertoriées dans le venin d'abeille. Ces substances peuvent contribuer à l'action toxique du venin et à la diffusion des allergènes par leurs propriétés inflammatoires (Tableaux 3 et 4).

- Amines biogènes

De l'histamine, de la noradrénaline et de la dopamine sont présentes dans le venin d'abeille [73,74]. Jusque 2 µg d'histamine ont pu être recueillis dans un sac à venin d'ouvrière [74]. Ces amines sont responsables des phénomènes vasomoteurs classiques observés dans la réaction non spécifique d'envenimation.

- Peptides

L'apamine [4,75,76] est spécifique du venin des apidés. Elle est formée de 18 acides aminés, son poids moléculaire est de 2027 Da. C'est un peptide basique (2% du poids sec) qui possède des propriétés neurotoxiques périphériques et centrales par passage de la barrière méningée. Elle bloque les canaux calciques dépendants du potassium au niveau du système nerveux central (canaux SK2 et SK3) ce qui la met en cause dans les effets neurotoxiques après piqûre ou en cours d'immunothérapie spécifique par venin d'abeille. C'est aussi un antagoniste des polypeptides intestinaux vasoactifs de la

dilatation non adrénérique non cholinergique intestinale et un antagoniste de la relaxation des muscles lisses [1].

Le peptide MCD (mast-cell degranulating peptide) est une petite molécule de 2590 Da [4] (1% du poids sec) qui produit une dégranulation non spécifique des mastocytes. Il est présent également dans le venin des vespides [77]. C'est un puissant histaminolibérateur, plus puissant que la mellitine. L'histaminolibération induite est responsable de vasodilatation, de diffusion du venin et de réactions inflammatoires.

5- Enzymes et autres substances

Outre les allergènes qui ont des propriétés enzymatiques, le venin d'abeille contient aussi des glucidases, des lipases et une N-gly-pro-aryl-amidase [78]. Ces enzymes contribuent à la cytotoxicité, à l'action toxique du venin et à sa diffusion. Les mêmes enzymes sont présentes dans d'autres venins (serpents, poissons, invertébrés).

Cette liste n'est pas exhaustive, on connaît aussi le cardiopep, peptide à activité tachycardisante et des substances à activité pharmacologique encore mal connue comme la sécapine, la tertiapine [1], la procamine et l'osmine, peptide à activité antimicrobienne proche du MCD présent chez l'abeille solitaire *Osmia rufa* [79].

Il faut compter également différents acides, acide chlorhydrique, acide formique, acide phosphorique... et très certainement d'autres substances encore à découvrir.

B. Venin de bourdons

Globalement le venin du bourdon est assez proche du venin d'abeille avec 72% de protéines homologues entre les venins de *Bombus terrestris* et d'*Apis mellifera* [80].

Des peptides à propriétés histaminolibératrices ont été isolés, les bombolitines, spécifiques du genre [81,82]. Ces bombolitines ont des propriétés comparables à celles de la mellitine et activent la phospholipase A 2.

Le venin contient une phospholipase A 2 (Bom p 1), de la hyaluronidase, une protéase (Bom p 4) et une phosphatase acide [12,83], une arginine kinase [82], des inhibiteurs de la sérine protéase, des phosphatases acides, de la putrescine, de la défensine, de l'acétylcholine, des citrates [82] mais pas de mellitine. La réactivité croisée entre abeille et bourdon n'est que partielle [84]. Cependant leurs phospholipases possèdent 53.7% d'homologie ce qui est suffisant pour que 85% des patients allergiques au bourdon soient réactifs en IgEs à l'abeille [83]. Les bombolitines sont étudiées pour leur activité antimicrobienne [60,85].

Les structures moléculaires des protéases d'abeille, de bourdon et de polistes sont peu conservées entre espèces ce qui suggère une faible réactivité croisée [64].

Les allergènes de hauts poids moléculaires sont différents chez le bourdon et une protéine de 95 kDa ne réagit pas avec le sérum des patients sensibilisés à la dipeptidylpeptidase de l'abeille [83] et des composants allergéniques non caractérisés ont été isolés, de PM 36, 33, 29 et 22 kDa. Ces travaux anciens non pas été repris.

C. Venin des vespides

1- Volume

Les volumes de venin sont plus faibles chez la guêpe que chez l'abeille, de l'ordre de 10-15 microgrammes, et autour de 300 microgrammes chez le frelon *Vespa crabro* ([12]. Le contenu en protéines varie de 1,7 à 3,1 µg pour la *Vespa*, il est estimé à 17 µg pour la poliste [87]. L'insecte peut autoréguler la quantité de venin injecté.

Pour la collecte du venin, les guêpes sont capturées à l'aide d'un aspirateur portable disposé à la sortie du nid. Elles sont immédiatement placées à une température de -20° avant leur mort. Auparavant les mâles sont éliminés. Le venin est récupéré par dissection du sac à venin.

2- Allergènes

Les allergènes majeurs des vespides sont l'antigène 5 et la phospholipase A1 (Tableau 2).

- Antigène 5 (*Ves v 5*)

C'est un allergène majeur, présent dans les genres *Vespula* (*Ves v 5*), *Polistes* (*Pol d 5*), et *Vespa*. Cette protéine est absente du venin des apidés. Sa fonction reste mal connue, c'est peut-être une neurotoxine [60] ou un immunomodulateur [86], en revanche on connaît sa séquence en acides aminés (204 résidus) et son poids moléculaire, 23 kDa. Elle appartient à la superfamille des CAP (*Cystein-rich secretory proteins, Antigen 5 and Pathogenesis-related proteins group 1*). Elle représente 12 à 15% du poids sec du venin [87]. Une homologie de structure autour de 70% existe entre les antigènes 5 de *Vespula*, *Vespa* et *Polistes* [88,89] avec des réactivités croisées partielles dans un modèle murin. La réactivité croisée est importante entre *Ves v 5* et *Dol m 5*, antigène 5 de *Dolichovespula* [90].

Ves c 5 est également séquencé avec une homologie de 67 à 69% avec les antigènes 5 des autres espèces de *Vespula* [91]. La réactivité croisée entre les vespides est variable, quasi complète (95%) entre les espèces de *Vespula*, de l'ordre de 58 à 67% entre les espèces de *Polistes* ou de *Dolichovespula* [87] (Figure 3). L'antigène 5 est disponible sous forme recombinante pour des tests *in vitro*, il n'est pas glycosylé ce qui élimine le risque de faux positifs par réactivité aux déterminants carbohydrates. La sensibilisation à l'antigène 5 serait corrélée à l'anaphylaxie induite par la piqûre du frelon asiatique *Vespa velutina* [92].

- Phospholipase A1 (*Ves v 1*)

C'est un allergène majeur dénommé *Ves v 1*. Il représente 8 à 14% du poids sec. C'est une enzyme de 33,5 kDa digérant les membranes cellulaires. La phospholipase A1 des vespides est différente de la PLA2 des apidés, sans réactivité croisée entre ces familles [60]. La séquence primaire des phospholipases des vespides est connue pour *Dolichovespula maculata*, *Vespa crabro*, *Vespa velutina*, *Vespula maculifrons* et *Vespula squamosa* [93-95]. Le clonage de la phospholipase A1 de *Vespula vulgaris* a pu être effectué dès 1996 [87]. Il faut remarquer que la phospholipase A1 est glycosylée chez *Vespula squamosa* et pas chez les autres espèces de *Vespula* [96,97]. *Ves v 1* possède des analogies structurales de 95% avec *Ves m 1* et de 67% avec *Dol m 1*. Les réactions croisées par les phospholipases A1 sont donc fréquentes entre les espèces de *Vespula* mais aussi *Dolichovespula*, moindres avec les *Polistes*. Pour King [87], les allergènes croissants dans la famille des vespides sont par ordre de fréquence la hyaluronidase, puis l'antigène 5 puis la phospholipase A1. Des dosages d'IgEs vis à vis de l'allergène recombinant *rVes v 1* sont maintenant disponibles. Des études restent nécessaires pour en apprécier la spécificité entre espèces de vespides.

- Hyaluronidase (*Ves v 2*)

Cet allergène glycosylé a également été cloné mais n'est pas encore disponible sous forme recombinante. Il est responsable de la diffusion du venin. C'est l'allergène le plus phylogénétiquement conservé parmi les allergènes d'hyménoptères. C'est un allergène considéré comme mineur chez les vespides pour la plupart des auteurs avec des

homologies de séquence importantes avec la hyaluronidase d'abeille Api m 2 (Figure 3). Elles sont estimées à 50% entre Ves v 2, Ves g 2 et Dol m 2 [87] ce qui confère des réactivités croisées importantes entre ces espèces [97]. Les déterminants carbohydrates interviennent aussi dans ces réactions croisées [100,101].

Dans la série de Jin [51] seulement 10 à 15% des patients allergiques au venin de *Vespula* étaient réactifs pour la hyaluronidase alors que les réactivités croisées étaient présentes soit pour les CCD dans 2/3 des cas, soit pour des épitopes peptidiques dans 8% des cas. Dans cette étude le diagnostic de sensibilisation *in vitro* au venin de *Vespula* est fait dans 97% des cas en combinant antigène 5 et phospholipase A1. En expérimentations d'inhibition, les hyaluronidases apparaissent comme les allergènes croisés les plus fréquents entre venins de *Vespula* et d'abeille [102], expliquant la moitié des réactivités croisées observées lors des bilans allergologiques [36].

- Dipeptidylpeptidase IV (Ves v 3)

C'est un allergène mineur de 100 kDa, glycosylé mais beaucoup moins que la hyaluronidase [96,97]. Il est cloné et disponible sous forme recombinante [60], mais il n'est pas encore commercialisé. Il est connu aussi sous le nom de V mac3 et possède une identité partielle avec Api m 5, la dipeptidylpeptidase de l'abeille [66,103]. Cet allergène est reconnu par les patients sensibilisés au venin de *Vespula* même en l'absence de déterminants carbohydrates [66]. Il possède une certaine homologie de structure avec la dipeptidylpeptidase IV humaine.

- Vitellogénine (Ves v 6)

Cet allergène mineur a déjà été évoqué chez l'abeille. Il a été isolé chez la guêpe *Vespula vulgaris* et possède des homologies avec la vitellogénine de l'abeille en termes de poids moléculaire, de séquence en acides aminés et d'immuno-réactivité pour les IgE qui sont de l'ordre de 40% [72]. Ses fonctions sont également similaires.

- Sérine protéase

Voir ci-dessous "Particularité du venin de *Polistes*".

3- Substances non allergéniques

Comme le venin d'abeille, le venin de vespides contient de l'histamine et d'autres amines biogènes, sérotonine, dopamine, noréphédrine [74].

L'histamine représente 4% du poids sec du venin de *Vespula*, 3% pour les *Polistes*, 5 à 6% pour les *Dolichovespula*. Le venin des *Vespula* est également riche en kinines, cholinestérases, histidine décarboxylase [4]. Les venins des *Dolichovespula* contiennent aussi ces substances mais la nature de la kinine semble différente : il n'y a pas de cholinestérase, qui est remplacée par de l'acétylcholine [1,104].

Le venin de guêpe contient aussi de nombreux peptides comme des kinines à propriétés vasoactives, des protonectines, des peptides chémoattractifs [103]. Le mastoparan a été isolé chez *Vespula vulgaris* et le Polybia-MP1 chez *Polybia paulista* (guêpe sociale d'Amérique du Sud). Ces peptides stimulent la libération d'histamine par les mastocytes via des cascades de récepteurs couplés aux G-protéines (MRGPRX2) et le mastoparan pourrait réguler la sécrétion de certaines enzymes comme les phospholipases. Le mastoparan est étudié pour ses propriétés antibiotiques et anticancéreuses [86,103]. Son équivalent chez le frelon *Vespa crabro* est la crabroline [105].

Chez *Polistes dominula* des peptides à activité comparable ont été isolés, les dominulines A et B [86] responsables de douleur, libération d'histamine et hypotension.

4- Particularités du venin des polistes

Le venin des *Polistes* est moins bien étudié. Il contient de la sérotonine, une kinine, de l'histamine, de la dopamine et les 2 allergènes majeurs communs aux vespides, phospholipase A1 (Pol d 1) et antigène 5 (Pol d 5). La hyaluronidase (Pol d 2) est également présente de même qu'une dipeptidylpeptidase IV (Pol d 3) [106] dont la fonction reste mal définie.

Les allergènes des venins de *Polistes* ne sont pas glycosylés et ne croisent pas par des déterminants carbohydrates CCD avec le venin d'abeille et de *Vespula vulgaris*. L'étude de Blank et coll. menée en 2013 sur 6 espèces de *Polistes* américaines et européennes conclut que la présence d'IgEs pour le venin de *Polistes* est le témoin d'une réelle sensibilisation indépendante d'une réactivité aux CCD [107].

La Phospholipase A1 des *Polistes* serait un allergène mineur par rapport à une protéase (Pol d 4) chez les espèces européennes (*P. dominula* et *P. gallicus*) alors que chez les espèces américaines (*P. fuscatus* et *P. exclamans*), c'est la phospholipase A1 qui demeure prépondérante [60,108]. La réactivité allergénique à cette protéase serait aussi 3 fois plus importante que celle liée à l'antigène 5 chez les patients européens [64].

Pol d 3 est un allergène majeur de *Polistes dominula* reconnu par 66 % des patients [104] et il aurait un rôle pivot dans le diagnostic sérologique des allergies à *Polistes dominula*. Cependant il croise avec les dipeptidylpeptidases IV de l'abeille et de la guêpe *Vespula* [104].

Pol d 4 joue un rôle initiateur de la coagulation et des dommages tissulaires, par homologie avec les protéases sériques trypsin-like du venin de serpent [109]. Il est important de noter qu'aucune protéine homologue n'a été identifiée dans le venin de *Vespula* mais il s'agit d'un allergène mineur ce qui rend difficile son utilisation discriminante pour les diagnostics sérologiques [86].

La hyaluronidase Pol d 2 reste un allergène mineur et l'antigène 5 (Pol d 5) un allergène majeur dans toutes les espèces. L'antigène 5 est disponible sous forme recombinante pour dosage d'IgEs (rPol d 5, immunoCAP i210). Cette protéine de 23 kDa possède une importante homologie de séquence entre les espèces européennes, de l'ordre de 98% [12,110]. En revanche, la similitude est moindre entre espèces européennes et américaines, dont 60% avec *P. annularis* [99,111]. Ces communautés de structure suggèrent des réactivités croisées mais qui ne sont pas constantes [112]. Ainsi dans des études *in vivo* [113] il n'apparaît pas obligatoirement d'association avec IgEs ou tests cutanés positifs entre les espèces européennes et américaines. Il existe aussi des identités partielles avec les venins des autres vespides, notamment de 68% avec celui de *Dolichovespula spp* [114], de 69% avec *Vespula spp* [87] et aussi avec le venin de fourmis [115,116].

Il faut aussi noter que des homologies ont été montrées entre l'icarapine de *Polistes dominula* et celle de l'abeille *Api m 10* [68]. Cependant l'allergénicité de l'icarapine de *P. dominula* n'a pas été démontrée à ce jour.

D. Venins de fourmis

1. Le venin de la fourmi américaine *Solenopsis invicta* (fire ant) contient 90 à 95% d'alcaloïdes insolubles dans l'eau responsables de réactions toxiques inflammatoires papulaires puis phlycténulaires en raison de propriétés cytotoxiques et hémolytiques [1,60]. Le venin est composé d'une fraction acide et d'alcaloïdes dérivés de la pipéridine [117]. Les composés sont variables selon que l'insecte est une reine ou une ouvrière. Les réactions toxiques, non allergiques [118] font intervenir chez la reine des

alcaloïdes 2-alkyl-6-méthylpipéridine, de la delta-lactone et de l'alpha-pyrone, à propriétés de phéromone.

Les allergènes majeurs contenus dans la phase liquide sont un mélange de 4 protéines dont le poids sec représente 10 à 100 ng par piqûre [119]. Des réactivités croisées sont connues entre les différentes espèces de *Solenopsis* (*S.aurea*, *S. xyloni*, *S.geminata*...) et pour certains allergènes avec les autres hyménoptères malgré des différences de séquence [117] :

- Sol i 1 est une phospholipase A1 de 37 kDa, qui croise avec la phospholipase A1 des vespides dont elle possède 33 à 38% d'identité dans la séquence en acides aminés [120]. Elle constitue 2 à 5% du total des protéines.

- Sol i 2 est une protéine spécifique non représentée dans les autres venins d'hyménoptères. Elle demeure mal connue. Son poids moléculaire est de 28 kDa, elle constitue 67% du poids total des protéines.

- Sol i 3 correspond à l'antigène 5 des vespides. Cette protéine de 26 kDa a une identité de séquence de 43 à 50% avec l'antigène 5 de *Vespula* mais les réactivités cliniques ne sont pas évidentes [91]. Elle représente 20% des protéines.

- Sol i 4 est une protéine de 13,4 kDa (9% des protéines). Sa nature reste imprécise [118].

2. Concernant l'allergénicité du venin des fourmis australiennes *Myrmecia pilolusa*, trois allergènes de bas poids moléculaire ont été isolés, Myr p 1, Myr p 2 et Myr p 3, ainsi que 6 allergènes de haut poids moléculaire, allant de 22,8 à 89,9 kDa. Les allergènes majeurs seraient Myr p 1 et les protéines de 25,6 et 89,9 kDa [121]. L'activité allergénique est liée à des hétérodimères liés par ponts disulfures [122] sans réactivité croisée chez des patients sensibilisés entre les venins de *Myrmecia* et de *Solenopsis* [123].

3. Les fourmis *Pachycondyla sinensis* sont présentes de l'extrême orient à la Nouvelle Zélande et à l'Amérique du Nord. Leur venin contient 2 allergènes, de poids moléculaire 23 et 25 kDa. Ces allergènes appartiennent à la famille des antigènes 5. L'allergène de 23 kDa possède une identité de séquence de 54% avec Sol i 3 et de 50% avec Ves v 5 [116].

2. LES ARTHROPODES HEMATOPHAGES

A. La salive des arthropodes hématophages

Les arthropodes hématophages piquent en introduisant leurs pièces buccales au travers de la peau de l'hôte pour effectuer un repas sanguin, tout en injectant de petites quantités de salive dans les espaces extravasculaires.

La salive de l'arthropode possède des propriétés particulières et sa composition est étroitement liée à ses fonctionnalités [124,125]. Les contraintes imposées par l'hôte préférentiel ont amené les arthropodes à s'adapter et à mettre en place des stratégies

expliquant la diversité des protéines salivaires, avec néanmoins certaines qui demeurent communes entre les différentes espèces [126].

Chez la plupart des arthropodes hormis les glossines et les tiques, seules les femelles sont hématophages alors que mâles et femelles se nourrissent de produits sucrés (jus sucrés, miellat, nectar des plantes) pour y puiser leur énergie [127]. Le repas sanguin est nécessaire pour le développement et la maturation des œufs. La taille des glandes salivaires et la quantité de protéines salivaires sont par conséquent plus importantes chez les femelles et la composition des sécrétions salivaires diffère [127,128]. La quantité de protéines qui demeure dans la peau de l'hôte après un repas sanguin est de l'ordre de quelques µg soit 30 à 40% de l'ensemble des sécrétions salivaires disponibles chez le moustique. Ainsi, l'insecte injecterait 50 à 60% de la quantité totale des sécrétions salivaires lors de la piqûre pour en ré-ingérer 20% [129].

C'est lors du repas sanguin que de nombreux agents pathogènes peuvent être transmis à l'homme : des parasites (par exemple le paludisme transmis par l'anophèle, la maladie de Chagas transmise par le triatome), des bactéries (par exemple les rickettsioses ou la borréliose de Lyme transmises par des tiques) et enfin des virus avec le vaste domaine des arboviroses* comme le chikungunya transmis par le moustique tigre, la dengue ou le virus Zika...[130].

**(à mettre en note de bas de page) Arbovirose : acronyme (ARthropod-BORne virus) signifiant maladies virales transmises par un arthropode à un vertébré.*

1. Protéines anti-plaquettaires, anticoagulantes et vasodilatatrices

D'une façon générale, la salive de ces arthropodes possède des propriétés anti-plaquettaires, anticoagulantes et vasodilatatrices dont le but est de permettre un repas sanguin le plus rapide et le plus complet possible.

1.1. Propriétés anti-agrégantes : La protéine la plus communément retrouvée est une apyrase dont la fonction est d'inhiber l'activation plaquettaire par son action ADP/ATP phosphohydrolase. La première apyrase a été caractérisée chez *Aedes aegypti* (Aed a 1) ; c'est en outre une homologue des 5'nucléotidases des vertébrés. D'autres apyrases ont été identifiées en particulier chez les simuliés et chez d'autres moustiques comme les *Anopheles* et les *Culex* [125,131,132].

1.2. Propriétés anticoagulantes [125] : la consolidation du caillot par la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble est inhibée par l'action de protéines dont la cible est variable et se fait à différents niveaux de la cascade de la coagulation : anti-thrombine, anti-X, anti-Xa, anti VIII. Par exemple, les moustiques *Culicidae*, comme *Aedes aegypti*, possèdent une protéine de 54 kDa directement anti-Xa et qui appartient à la famille des serpins. L'anophèle *Anopheles albimanus* possède une anti-thrombine de 6,5 kDa appelée anophéline.

1.3. Propriétés vasodilatatrices : ces protéines salivaires ont une action vasodilatatrice dont le but est d'accélérer le flux sanguin de l'hôte pour diminuer le temps de recherche des vaisseaux et la durée du repas sanguin. Ainsi, différentes protéines ont été identifiées :
- Les moustiques du genre *Aedes* possèdent des tachykinines appelées sialokinines qui miment l'action de la substance P dont l'action vasodilatatrice résulte de la stimulation de production de NO [125].

- Un des principaux vecteurs de la maladie de Chagas, *Rhodnius prolixus*, possède des nitrophorines, protéines transporteuses et libératrices de NO. Les nitrophorines ont également une activité antihistaminique [125].
- Les anophèles sécrètent une myéloperoxydase, dont l'activité est une catéchol oxydase/peroxydase permettant la production d'eau oxygénée qui catabolise la sérotonine et la noradrénaline, vasoconstricteurs endogènes puissants [125]4).
- Les simulies (*Simulium vittatum*) synthétisent le maxidilan, un peptide de 15 kDa ayant non seulement une action vasodilatatrice mais également des propriétés immunomodulatrices (action sur la présentation des antigènes et sur les macrophages).

2. Autres protéines

Les protéines salivaires sont très nombreuses, et d'autres encore retiennent notre attention. Une alpha-galactosidase, nécessaire à la digestion des sucres, ainsi que des lysozymes aux propriétés antibactériennes, ont été isolés [127]. Enfin des protéines de la famille des protéines-D7 sont présentes chez de nombreux insectes hématophages ; il existe deux formes : une forme longue de 27 à 30 kDa et une forme courte de 15 à 20 kDa [127,134].

3. Variations de la composition des protéines salivaires

La composition de la salive varie selon le sexe de l'arthropode répondant à une fonctionnalité différente. Qualitativement et quantitativement, la teneur protéique des sécrétions salivaires varie selon l'âge de l'insecte [127,128]. Certaines protéines salivaires de *Aedes aegypti* sont exprimées seulement en fonction du type de repas (sanguin ou sucré) [134,135]. Après un repas sanguin, le stock protéique salivaire se reconstitue plus ou rapidement, soit en au moins 48 h [127,128].

Enfin, la composition de la salive est influencée par une éventuelle infestation par un agent pathogène comme le paludisme [136].

B. Les allergènes de la salive des arthropodes hématophages

La salive des arthropodes contient un grand nombre de protéines dont certaines ont été identifiées comme étant des allergènes à l'origine de réactions allergiques. Nous nous attarderons plus spécialement sur les moustiques, les simulies, les taons et les tiques car ils ont fait l'objet des travaux les plus nombreux.

1. Les moustiques

S'il existe plus de 3 000 espèces de moustiques, 3 genres occupent une place importante en pathologie humaine : les *Anopheles*, les *Culex* et les *Aedes* [137]. Le rôle de la salive dans les réactions allergiques aux moustiques a été établi en 1993 par Valentine [138-141]. Identifiées par immunoblot, les protéines allergéniques varient de 3 à 16 voire plus selon les espèces considérées, avec un poids moléculaire compris entre 14 et 126 kDa [142,143] (Tableau 5).

Depuis quelques années les allergènes ont été purifiés, standardisés voire clonés pour certains et reproduits à l'état de protéines recombinantes.

Neuf allergènes moléculaires ont été ainsi répertoriés chez *Aedes aegypti* (un dixième allergène a été identifié comme étant une tropomyosine mais présente dans le corps du moustique et non dans la salive (Tableau 6) [143]. Parmi ces allergènes, 4 ont été reproduits à

l'état de recombinant : Aed a 1 qui est une apyrase, Aed a 2 qui est une protéine D7, Aed a 3 de fonction inconnue et Aed a 4 qui est une alpha-galactosidase [142].

En se référant au site Allergome, pour *Aedes albopictus* (moustique tigre) 6 allergènes moléculaires ont été répertoriés et 7 pour *Culex quinquefasciatus* (dont une protéine musculaire tropomyosine non présente dans la salive) (Tableaux 7 et 8) [143].

La pertinence clinique des molécules recombinantes est bonne puisque les prick-tests sont positifs pour Aed a 1, 2 et 3 respectivement chez 43%, 11% et 32% des sujets allergiques aux moustiques. Aucun test cutané n'est positif chez les témoins non allergiques aux moustiques. En utilisant une méthode ELISA, 65%, 32%, 32% et 47% des sujets allergiques aux moustiques ont des IgEs dirigées respectivement contre Aed a 1, 2, 3 et 4 [142]. Plus de 65% des patients allergiques aux moustiques ont des IgEs dirigées vis-à-vis d'un mélange des protéines recombinantes Aed a 1, Aed a 2 et Aed a 3 [144].

Les allergènes salivaires sont pour certains spécifiques d'espèces, d'autres sont communs, permettant alors d'établir une réactivité croisée entre différentes espèces de moustiques. Ainsi, l'utilisation des allergènes recombinants retrouve la présence d'une apyrase chez *Aedes aegypti*, *Aedes vexans* et *Aedes albopictus* (Aed a 1) et d'une protéine D7 (Aed a 2) chez 7 variétés de moustiques (*Ochlerotatus triseriatus*, *Culex quinquefasciatus* et 5 dans le groupe *Aedes*) [145,146]. La possibilité d'allergie croisée entre venin de guêpes et salive de moustiques semble plus rare [147,148].

Plus récemment, en analysant certains sera d'une population de patients issus d'une étude sur les causes allergiques de l'asthme en Martinique, il est évoqué une réactivité croisée entre les différentes tropomyosines d'arthropodes et en particulier avec le moustique de type *Aedes aegypti*, les acariens (*Dermatophagoïdes pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*), une blatte (*Periplatena americana*) et une crevette à pattes blanches (*Litopenaeus vannamei*). Ainsi, un haut degré de réactivité croisée est démontré entre Aed a 10 et Blo t 10, Der p 10 et Lit v 1 (60-70%) mais beaucoup plus faible avec la tropomyosine de l'ascaris *Ascaris lumbricoides* (Asc l 3). [149,150]. De surcroit, d'autres panallergènes que la tropomyosine pourraient être également impliqués dans cette réactivité croisée. C'est le cas de la peptidyl-propyl cis-transisomérase d'un poids moléculaire de 17,9 kDa possédant un très fort degré d'homologie avec la cyclophiline de *Dermatophagoïdes farinae* (Der f 29 à 81%) [150]. D'autres études seront nécessaires pour mesurer l'importance de ces molécules dans les manifestations cliniques des allergies vis des allergènes environnementaux sous les tropiques.

2. Les simulies

Diptères nématocères et ressemblant à de petites mouches noires, on dénombre 1 800 espèces de simulies dans le monde. On peut identifier dans la salive des amines vaso-actives (histamine, putrescine, spermine, spermidine) des enzymes ayant des propriétés estérases ou anticoagulantes [151]. Ainsi l'apyrase qui apparaît ubiquitaire inhibe l'agrégation plaquettaire expliquant l'aspect clinique assez caractéristique des piqûres de simulies chez l'homme et surtout la possibilité en médecine vétérinaire de décès parmi le bétail par choc hémorragique en cas d'attaque massive de simulies [152]. Enfin, la salive possède des fonctions immunomodulatrices impactant la synthèse de cytokines par l'hôte ce qui influence la transmission d'agents pathogènes lors du repas sanguin.

En se référant au site Allergome on retrouve 5 allergènes moléculaires (Tableau 9) [143]. De plus, des travaux récents ont permis de mettre en évidence 9 candidats allergènes dont un serait semblable à l'antigène 5 [153].

3. Les taons

Les travaux concernant les taons sont moins nombreux. Sept protéines d'un poids moléculaires de 16 à 70 kDa liant des IgEs ont d'abord été identifiées et pour certaines d'entre elles caractérisées [154-156]. Une étude sur *Tabanus yao* ayant nécessité la dissection de 60 000 paires de glandes salivaires, a permis d'identifier des allergènes importants comme l'antigène 5 et une hyaluronidase également retrouvés chez les vespides. Ceci explique la possibilité d'allergies croisées taons/vespides en raison d'une similitude de structure dépassant 50% [156,157]. Actuellement 3 allergènes moléculaires sont répertoriés sur le site Allergome (Tableau 10) [143].

4. Les tiques

Il est désormais connu qu'un sucre alpha 1-3 galactose présent dans le tube digestif des tiques dures joue un rôle inducteur dans l'allergie alimentaire aux viandes de mammifères non primates mais également vis-à-vis de l'anticorps monoclonal cetuximab [158-162].

La survenue d'anaphylaxie lors de morsure de tiques dures n'est peut-être pas aussi rare dans certaines régions du globe où l'arthropode abonde. Ceci est notamment le cas en Australie par rapport à d'autres contrées [163-165]. Chez la tique *Ixodes holocyclus* responsable d'anaphylaxie chez l'hôte lors du repas sanguin plusieurs allergènes salivaires ont été identifiés dont 2 majeurs de 28 et 35 kDa [166]. C'est lors de l'arrachage de la tique que surviennent les manifestations d'anaphylaxie laissant suspecter le relargage d'allergènes lors de la manipulation du corps de la tique vivante [167-168]. Enfin, lors d'anaphylaxie pour certaines létales, il est parfois retrouvé chez le patient des antécédents d'allergie au venin d'abeille laissant ainsi suspecter une possible allergie croisée abeille/tique [168,169]. Du reste une publication l'a démontré [170].

Dans la salive de la tique molle du pigeon *Argas reflexus* responsable d'anaphylaxie nocturne il a été identifié un allergène de 20 kDa comme étant une lipocaline (Arg r 1) [171-173]. Les séquences d'acides aminés des lipocalines au sein des différentes espèces animales présentent seulement 20% d'homologies mais avec une structure tertiaire conservée [171].

Si elle demeure encore assez fragmentaire, la connaissance et la caractérisation des allergènes salivaires des arthropodes progresse et permet d'envisager la possibilité d'allergie croisée que l'on pouvait suspecter cliniquement. Ainsi, elle est attendue entre espèces d'une même famille ou entre genres : Aed a 1 est retrouvé non seulement chez *Aedes aegypti* mais également chez *Culex aegypti* et *Stegomyia aegypti* [174]. De plus l'apyrase, l'antigène 5 et la hyaluronidase étant des panallergènes permettent d'expliquer en particulier le syndrome guêpe-moustique [147,148] ou encore la possibilité d'anaphylaxie taon-*Argas reflexus* chez un même individu [175]. Enfin, il convient de prendre en considération une éventuelle sensibilisation vis-à-vis de la tropomyosine, allergène certes non présent dans la salive des moustiques mais qui est un panallergène chez les arthropodes et en particulier chez les acariens et les crustacés [149,150].

CONCLUSION

Les techniques de protéomique et le génie génétique ont permis de mieux caractériser les allergènes des venins d'hyménoptères et plus modestement de la salive des arthropodes hématophages. Ainsi les allergènes majeurs de l'abeille sont disponibles pour un diagnostic de routine du dosage des IgEs, permettant un diagnostic fiable y compris pour des cas particuliers de patients sensibilisés à des allergènes plus rares comme l'icarapine. Chez les vespides les nombreuses parentés structurales entre les allergènes majeurs des *Vespula* et des polistes ne permettent pas encore un diagnostic différentiel pertinent entre les espèces. Pour les arthropodes hématophages les connaissances sont encore fragmentaires mais l'existence de protéines voisines comme par exemple les antigènes 5, l'apyrase et les lipocalines explique certainement des réactions cliniques de « panallergie » aux piqûres et morsures, au moins pour les réactions cutanées.

Références

1. Bousquet MJ, Michel FB. Allergie aux hyménoptères. Guêpes, abeilles, frelons. Diagnostic et traitement. Joinville-le-Pont : Institut français de recherche en allergologie, 1985.
2. Reisman RE. Insect allergy. In: Allergy, principles and practice. Jr M, ed., Saint Louis, Mosby Co, 1983.
3. Muller U. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, New York: Gustav Fischer, 1990.
4. David BGG, Dandeu JP. Venins d'hyménoptères. Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1997;37:1057-1062.
5. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy 1984;52:276-278.
6. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemi L, Sorensen CV, et al. Bee updated: current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. Front Immunol 2019;10:2090. Doi:10.3389/fimmu.2019.02090.
7. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol 1994 ;93 :831-5.
8. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera Stings. Clin Tech Small Anim Pract. 2006;21:194-204.
9. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB. Lethality of 'killer' bee stings. Nature 1989;337:413.
10. França FO, Benvenuti LA, Fan HW, Dos Santos DR, Hain SH, PicchiMartins FR, et al. Severe and fatal mass attacks by « killer »bees (africanized honey bees-*Apis mellifera scutellata*) in Brazil : clinicopathological studies with measurement of serum venom concentration. Q J Med 1994;87:269-82.
11. Schiener M, Graessel A, Ollert M, Schmidt-Weber CB, Blank S. Allergen-specific immunotherapy of hymenoptera venom allergy-also a matter of diagnosis. Hum Vaccin Immunother. 2017;13:2467-81.
12. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60:1339-49.
13. Hsiang HK, Elliott WB. Differences in honey bee (*Apis mellifera*) venom obtained by venom sac extraction and electrical milking. Toxicon 1975;13:145-8.

14. Franklin R, Baer H. Comparison of honeybee venoms and their components from various sources. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:285-98.
15. Bachmayer HKG, Suchanek G. Synthesis of pro-mellitin and mellitin in the venom gland of queen and worker bees. Patterns observed during maturation. *J Insect Physiol* 1972;18:1515-20.
16. Owen MD. Relationship between age and hyaluronidase activity in the venom of queen and worker honey bees (*Apis mellifera* L.). *Toxicon* 1979;17:94-8.
17. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon* 1990;28:813-20.
18. Shipman WH, Vick JA. Studies of Brazilian bee venom. *Cutis* 1977;19:802-4.
19. Nelson DR, Collins AM, Hellmich RL, et al. Biochemical and immunochemical comparison of Africanized and European honeybee venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:80-5.
20. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Dillon KA. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:59-65.
21. Jeep S, Paul M, Muller U, Kunkel G. Honeybee venom allergy: immunoblot studies in allergic patients after immunotherapy and before sting challenge. *Allergy* 1996;51:540-6.
22. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972;177:314-22.
23. Scott DL, Otwinowski Z, Gelb MH, Sigler PB. Crystal structure of bee-venom phospholipase A2 in a complex with a transition-state analogue. *Science* 1990;250:1563-6.
24. Fletcher JE, Elliott WB, Ishay J, Rosenberg P. Phospholipase A and B activities of reptile and hymenoptera venoms. *Toxicon* 1979;17:591-9.
25. Nair BC, Nair C, Denne S, Wypych J, Arbesman CE, Elliott WB. Immunologic comparison of phospholipases A present in Hymenoptera insect venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:101-9.
26. Kemeny DM, Dalton N, Lawrence AJ, Pearce FL, Vernon CA. The purification and characterisation of hyaluronidase from the venom of the honey bee, *Apis mellifera*. *Eur J Biochem* 1984;139:217-23.
27. Kemeny DM, Harries MG, Youlten LJ, Mackenzie-Mills M, Lessof MH. Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. I. Development of a highly specific RAST for bee venom antigens and its application to bee sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:505-14.
28. King TP, Sobotka AK, Kochoumian L, Lichtenstein LM. Allergens of honey bee venom. *Arch Biochem Biophys* 1976;172:661-71.
29. Müller UR, Dudler T, Schneider T, Cramer R, Fisher H, Skrbic D, et al. Type I skin reactivity to native and recombinant phospholipase A2 from honeybee venom is similar. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:395-402.
30. Dudler T, Chen WQ, Wang S, Schneider T, Annand RR, Dempcy RO, et al. High-level expression in *Escherichia coli* and rapid purification of enzymatically active honey bee venom phospholipase A2. *Biochim Biophys Acta* 1992;1165:201-10.

31. Muller U, Fricker M, Wymann D, Blaser K, Cramer R. Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2. *Clin Exp Allergy* 1997;27:915-20.
32. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:79-86.
33. Stapel SO, Waanders-Lijster de Raadt J, van Toorenenbergen AW, de Groot H. Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy* 1998;53:769-77.
34. Bucher C, Korner P, Wuthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:361-5.
35. Muller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy* 2002;57:570-6.
36. Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543-8.
37. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:247-8; author reply 248.
38. Mingarro I, Pérez-Paya E., Pinilla C, Appel JR, Houghten RA, Blondelle SA. Activation of bee venom phospholipase A 2 through a peptide enzyme complex. *FEBS Lett* 1995 ;372 :131-4. doi: 10.1016/0014-5793(95) 00964-B
39. Dudler T, Machado DC, Kolbe L, Annand RR, Rhodes N, Gelb MH, et al. A link between catalytic activity, IgE-independent mast cell activation, and allergenicity of bee venom phospholipase A2. *J Immunol* 1995;155:2605-13.
40. Schneider T, Dudler T, Annand RR, Gelb MH, King TP, Suter M. Comparison of the antibody response to bee venom phospholipase A2 induced by natural exposure in humans or by immunization in mice. *J Mol Recognit* 1997;10:93-100.
41. Rothschild AM. Histamine release by bee venom phospholipase A and mellitin in the rat. *Br J Pharmacol Chemother* 1965;25:59-66.
42. Helm BA. Is there a link between the nature of agents that trigger mast cells and the induction of immunoglobulin (Ig) E synthesis? *Adv Exp Med Biol* 1994;347:1-10.
43. Morita Y, Aida N, Miyamoto T. Role of phospholipase A2 activation in histamine release from human basophils. *Allergy* 1983;38:413-8.
44. Cavagnol RM. The pharmacological effects of hymenoptera venoms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:479-98.
45. Condrea E, Devries A. Venom Phospholipase A: A Review. *Toxicon* 1965;104:261-73.
46. Forster E, Dudler T, Gmachl M, Aberer W, Urbanek R, Suter M. Natural and recombinant enzymatically active or inactive bee venom phospholipase A2 has the same potency to release histamine from basophils in patients with Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1229-35.
47. Hossen MS, Shapla UM, Gan SH, Khalil MI. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses. *Molecules* 2016;22:1-16.

48. Kemparaju K, Girish KS. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochem Funct* 2006;24:7-12.
49. Soldatova LN, Cramer R, Gmachl M, Kemeny DM, Schmidt M, Weber M, et al. Superior biologic activity of the recombinant bee venom allergen hyaluronidase expressed in baculovirus-infected insect cells as compared with *Escherichia coli*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:691-98.
50. Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Muller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000;8:1025-35.
51. Jin C, Focke M, Leonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:184-90 e1.
52. Owen MD, Pfaff LA. Melittin synthesis in the venom system of the honey bee (*Apis mellifera* L.). *Toxicon* 1995;33:1181-8.
53. Mackler BF, Kreil G. Honey bee venom melittin: correlation of nonspecific inflammatory activities with amino acid sequences. *Inflammation* 1977;2:55-65.
54. Damianoglou A, Rodger A, Pridmore C, et al. The synergistic action of melittin and phospholipase A2 with lipid membranes: development of linear dichroism for membrane-insertion kinetics. *Protein Pept Lett* 2010;17:1351-62.
55. Kroegel C, König W, Mollay C, Kreil G. Generation of the eosinophil chemotactic factor (ECF) from various cell types by melittin. *Mol Immunol* 1981;18:227-36.
56. Mollay C, Kreil G. Enhancement of bee venom phospholipase A2 activity by melittin, direct lytic factor from cobra venom and polymyxin B. *FEBS Lett* 1974 ;46:141-4.
57. Brigatte P, Cury Y, de Souza BM, et al. Hyperalgesic and edematogenic effects of peptides isolated from the venoms of honeybee (*Apis mellifera*) and neotropical social wasps (*Polybia paulista* and *Protonectarina sylveirae*). *Amino Acids* 2011;40:101-11.
58. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:334-8.
59. Sciani JM, Marques-Porto R, Lourenço Junior A, de Oliveira Orsi R , Ferreira Junior RS, Barraviera B, et al. Identification of a novel mellitin isoform from Africanized *Apis mellifera* venom. *Peptides* 2010;31:1473-9.
60. Muller UR. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141-56.
61. Terwilliger TC, Eisenberg D. The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem* 1982;257:6016-22.
62. de Abreu RM, Silva de Moraes RL, Camargo-Mathias MI. Biochemical and cytochemical studies of the enzymatic activity of the venom glands of workers of honey bee *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae). *Micron* 2010;41:172-5.
63. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m3). *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:848-54.
64. Winningham KM, Fitch CD, Schmidt M, Hoffman DR. Hymenoptera venom protease allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:928-33.
65. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:914-20.

66. Blank S, Seismann H, Bockisch B, et al. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol* 2010;184:5403-13.
67. Peiren N, de Graaf DC, Brunain M, et al. Molecular cloning and expression of icarapin, a novel IgE-binding bee venom protein. *FEBS Lett* 2006;580:4895-9.
68. 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;20:48.
69. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rueff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1663-71.
70. Blank S, Bantleon FI, McIntyre M, Ollert M, Spillner E. The major royal jelly proteins 8 and 9 (Api m 11) are glycosylated components of *Apis mellifera* venom with allergenic potential beyond carbohydrate-based reactivity. *Clin Exp Allergy* 2012;42:976-85.
71. Christen V, Vogel MS, Hettich T, Fent K. A vitellogenin antibody in honey bees (*Apis mellifera*): Characterization and application as potential biomarker for insecticide exposure. *Environ Toxicol Chem* 2019;38:1074-83.
72. Blank S, Seismann H, McIntyre M, Ollert M, Wolf S, Bantleon FI, Spillner E. Vitellogenins are new high molecular weight components and allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespula vulgaris* venom. *PLoS One* 2013;8:e62009.doi : 10.1371/journal.pone.0062009.
73. Banks BE, Shipolini RA. Chemistry and pharmacology of honey bee venom. In: *Venoms of the hymenoptera*. Ted P ed, London. Academic press, 1986.
74. Owen MD, Bridges AR. Catecholamines in honey bee (*Apis mellifera* L.) and various vespid (Hymenoptera) venoms. *Toxicon* 1982;20:1075-84.
75. Banks BE, Brown C, Burgess GM, et al. Apamin blocks certain neurotransmitter-induced increases in potassium permeability. *Nature* 1979;282:415-17.
76. Habermann E, Fischer K. Apamin, a centrally acting neurotoxic peptide: binding and actions. *Adv Cytopharmacol* 1979;3:387-94.
77. Rangel M, Cabrera MP, Kazuma K, Ando K, Wang X, Kato M, et al. Chemical and biological characterization of four new linear cationic alpha-helical peptides from the venoms of two solitary eumenine wasps. *Toxicon* 2011;57:1081-92.
78. Choo YM, Lee KS, Yoon HJ, Kim BY, Sohn MR, Roh JY, et al. Dual function of a bee venom serine protease: prophenoloxidase-activating factor in arthropods and fibrin(ogen)olytic enzyme in mammals. *PLoS One* 2010;5:e10393.
79. Stocklin R, Favreau P, Thai R, Pflugfelder J, Bulet P, Mebs D. Structural identification by mass spectrometry of a novel antimicrobial peptide from the venom of the solitary bee *Osmia rufa* (Hymenoptera: Megachilidae). *Toxicon* 2010;55:20-27.
80. Sadd BM, Barribeau SM, Bloch G, de Graaf DC, Dearden P, Elsik CG, et al. The genomes of two key bumblebee species with primitive eusocial organization. *Genome Biol.* 2015, 16, 76. doi : 10.1186/s13059-015-0623-3.

81. Favreau P, Menin L, Michalet S, Perret F, Cheneval O, Stöcklin M, et al. Mass spectrometry strategies for venom mapping and peptide sequencing from crude venoms: case applications with single arthropods specimen. *Toxicon* 2006;47:676-87.
82. Barkan NP, Bayazit MB, Demiralp DO. Proteomic characterization of the venom of five *Bombus* (*Thoracobombus*) species. *Toxins* 2017 Nov11;9(11):362.doi:10.3390/toxins9110362
83. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812-821.
84. de Groot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:294-7.
85. Choo YM, Lee KS, Yoon HJ, Je HY, Lee SW, Sohn HD, Jin BR. Molecular cloning and antimicrobial activity of bombolitin, a component of bumblebee *Bombus ignitus* venom. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2010;156:168-73.
86. Grosh J, Hilger C, Bilo MB, Kler S, Schiener M, Dittmar G, et al. Shedding light on the venom proteomes of the allergy-relevant hymenoptera *Polistes dominula* (European paper wasp) and *Vespula spp.* (Yellow jacket). *Toxins (Basel)* 2020;12:323. doi: 10.3390/toxins12050323.
87. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588-600.
88. Lu G, Villalba M, Coscia MR, Hoffman DR, King TP. Sequence analysis and antigenic cross-reactivity of a venom allergen, antigen 5, from hornets, wasps, and yellow jackets. *J Immunol* 1993;150:2823-30.
89. Severino MG, Caruso B, Bonadonna P, Labardi D, Macchia D, Campi P, et al. Cross reactivity between European hornet and yellow jacket venoms. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:141-5.
90. King TP, Lu G. Hornet venom allergen antigen 5, Dol m 5: its T-cell epitopes in mice and its antigenic cross-reactivity with a mammalian testis protein. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:630-9.
91. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom XXIV: the amino acid sequences of imported fire ant venom allergens Sol i II, Sol i III, and Sol i IV. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:71-78.
92. Vidal C, Armisen M, Monsalve R, González-Vidal T, Lojo S, López-Freire, et al. Anaphylaxis to *Vespa velutina nigrithorax*: pattern of sensitization for an emerging problem in Western countries. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;0.doi: 10.18176/jiaci.0474. Online ahead of print.
93. Hoffman DR. Allergens in hymenoptera venom. XXVI: The complete amino acid sequences of two vespid venom phospholipases. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:184-90.
94. Soldatova L, Kochoumian L, King TP. Sequence similarity of a hornet (*D. maculata*) venom allergen phospholipase A1 with mammalian lipases. *FEBS Lett* 1993;320:145-9.

95. Monsalve RI, Gutiérrez R, Hoof I, Lombardero M. Purification and molecular characterization of phospholipase, antigen 5 and hyaluronidases from the venom of the Asian hornet (*Vespa velutina*). PLoS One. 2020 Jan 10;15(1):e0225672. doi: 10.1371/journal.pone.0225672. eCollection 2020.
96. Kolarich D, Leonard R, Hemmer W, Altmann F. The N-glycans of yellow jacket venom hyaluronidases and the protein sequence of its major isoform in *Vespula vulgaris*. Febs J 2005;272:5182-90.
97. Kolarich D, Loos A, Leonard R, et al. A proteomic study of the major allergens from yellow jacket venoms. Proteomics 2007;7:1615-23.
98. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. Int Arch Allergy Immunol 2000;123:99-106.
99. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. J Allergy Clin Immunol 1986;78:337-43.
100. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Gotz M, Jarisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. Clin Exp Allergy 2004;34:460-9.
101. Seppälä U, Selby D, Monsalve R, King TP, Ebner C, Roepstorff P, et al. Structural and immunological characterization of the N-glycans from the major yellow jacket allergen Ves v 2: the N-glycan structures are needed for the human antibody recognition. Mol Immunol 2009;46:2014-21.
102. Wypych JJ, Abeyounis CJ, Reisman RE. Analysis of differing patterns of cross-reactivity of honeybee and yellow jacket venom-specific IgE: use of purified venom fractions. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989;89:60-6.
103. de Graaf DC, Aerts M, Danneels E, Devreese B. Bee, wasp and ant venomomics pave the way for a component-resolved diagnosis of sting allergy. J Proteomics 2009;72:145-54.
104. Geller RG, Yoshida H, Beaven MA, Horakova Z, Atkins FL, Yamabe H, et al. Pharmacologically active substances in venoms of the bald-faced hornet, *Vespula (Dolichovespula) maculata*, and the yellow jacket, *Vespula (Vespula) maculifrons*. Toxicon 1976;14:27-33.
105. Argiolas A, Pisano JJ. Isolation and characterization of two new peptides, mastoparan C and crabrolin, from the venom of the European hornet, *Vespa Crabro*. J Biol Chem 1984 ;259(16) :10106-11.
106. Schiener M, Hilger C, Eberlein B, Pascal M, Kuehn A, Revets D, et al. The high molecular weight dipeptidyl peptidase IV Pol d 3 is a major allergen of *Polistes dominula* venom. Sci Rep 2018;8:1318.
107. Blank S, Neu C, Hasche D, Bantleon FI, Jakob T, Spillner E. *Polistes* species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference-free diagnostics. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1239-42.
108. Hoffman DR. Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability. In: Monograph on insect allergy. Levine MI LR ed., Pittsburg. Lambert Assoc, 2003:37-53.

109. Vaiyapuri S, Wagstaff SC, Harrison RA, Gibbins JM, Hutchinson EG. Evolutionary analysis of novel serine proteases in the venom gland transcriptome of *Bitis gabonica rhinoceros*. PLoS One 2011;6(6):e21532.doi: 10.371/journal.pone.0021532.
110. Pantera B, Hoffman DR, Carresi L, Cappugi G, Turillazzi S, Manao G, et al. Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp *Polistes gallicus*. Biochim Biophys Acta 2003;1623:72-81.
111. Tomalski MD, King TP, Miller LK. Expression of hornet genes encoding venom allergen antigen 5 in insects. Arch Insect Biochem Physiol 1993;22:303-13.
112. Fernandez J. Distribution of vespid species in Europe. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:319-24.
113. Severino MG, Campi P, Macchia D, Manfredi M, Turillazzi S, Spadolini I, et al. European *Polistes* venom allergy. Allergy 2006;61:860-3.
114. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXV: The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. J Allergy Clin Immunol 1993;92:707-16.
115. King TP, Guralnick M. Hymenoptera allergens. Clin Allergy Immunol 2004;18:339-53.
116. Lee EK, Jeong KY, Lyu DP, et al. Characterization of the major allergens of *Pachycondyla chinensis* in ant sting anaphylaxis patients. Clin Exp Allergy 2009;39:602-7.
117. Potiwat R, Sitcharungsi R. Ant allergens and hypersensitivity reactions in response to ant stings. Asian Pac J Allergy Immunol 2015;33:267-75.
118. Hoffman DR. Allergic reactions to biting insects. In: Monograph in insect allergy. Levine MI LR ed., Pittsburg. Lambert Assoc, 2003:161-74.
119. Hoffman DR, Dove DE, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom: XX. Isolation of four allergens from imported fire ant (*Solenopsis invicta*) venom. J Allergy Clin Immunol 1988;82:818-27.
120. Hoffman DR, Sakell RH, Schmidt M. Sol i 1, the phospholipase allergen of imported fire ant venom. J Allergy Clin Immunol 2005;115:611-6.
121. Wiese MD, Brown SG, Chataway TK, Davies NW, Milne RW, Aulfrey SJ, et al. *Myrmecia pilosula* (Jack Jumper) ant venom: identification of allergens and revised nomenclature. Allergy 2007;62:437-43.
122. Davies NW, Wiese MD, Brown SGA. Characterisation of major peptides in 'jack jumper' ant venom by mass spectrometry. Toxicon. 2004;43:173-83.
123. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. Clin Rev Allergy Immunol 2006 ;30 :109-28.
124. Ribeiro JMC. Vector salivation and parasite transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz 1987;82(Suppl 3):1-3.
125. Champagne DE. Antihemostatic molecules from saliva of blood-feeding arthropods. Pathophysiol Haemost Thromb 2005;34:221-7.
126. Ribeiro J M C, Topalis P, Louis C. AnOxcel: an *Anopheles gambiae* protein database. Insect Mol Biol 2004;13:449-57.
127. Poinsignon A. Etude de la relation homme-vecteur. De l'identification à la validation de protéines salivaires comme marqueur immunologique d'exposition aux piqûres de *Anopheles*

spp. et de *Glossina spp.*. Thèse Université Montpellier I. Ecole Doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé, 2008. 230 p.

128. Siritiyasatien P, Tangthongchaiwiriya K, Kraivichian K, Nuchprayoon S, Tawatsin A, Thavara U. Decrease of mosquito salivary gland proteins after a blood meal: an implication for pathogenesis of mosquito bite allergy. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 4):S255-9.

129. Wasserman H A, Singh S, Champagne D E. Saliva of the Yellow Fever mosquito, *Aedes aegypti*, modulates murine lymphocyte function. *Parasite Immunol* 2004;26:295-306.

130. www.who.int

131. Arcà B, Lombardo F, Capurro M, della Torre A, Spanos L, Dimopoulos G, et al. Salivary gland-specific gene expression in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Parasitologia* 1999;41:483-7.

132. Nascimento EP, dos Santos Malafrente R, Marinotti O. Salivary gland proteins of the mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Arch Insect Biochem Physiol* 2000;43:9-15.

133. Peng Z, Xu W, Lam H, Cheng L, James AA, Simons FER. A new recombinant mosquito salivary allergen, rAed a 2: allergenicity, clinical relevance, and cross-reactivity. *Allergy* 2006; 61: 485-90.

134. Wongkamchai S, Khongtak P, Leemingsawat S, Komalamisra, Junsong N, Kulthanan K, et al. Comparative identification of protein profiles and major allergens of saliva, salivary gland and whole body extracts of mosquito species in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28:162-9.

135. Wasinpiyamongkol L, Patramool S, Luplertlop N, Surasombatpattana P, Doucoure S, Mouchet F, et al. Blood-feeding and immunogenic *Aedes aegypti* saliva proteins. *Proteomics* 2010;10:1906-16.

136. Choumet V, Carmi-Leroy A, Laurent C, Lenormand P, Rousselle JC, Namane A, et al. The salivary glands and saliva of *Anopheles gambiae* as an essential step in the Plasmodium life cycle: a global proteomic study. *Proteomics* 2007; 7: 3384-3394.

137. Viniaker H, Lavaud F. Allergie aux piqûres de moustiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005; 45: 620-625.

138. Valentine MD. Insect-sting anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 225-6.

139. Hutt N, Pauli G. Allergie aux insectes piqueurs (hyménoptères exclus). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996; 36:503-6.

140. Lavaud F, Bouchet F, Mertes PM, Kochman S. Allergie aux piqûres d'insectes hématophages : manifestations cliniques. *Allerg Immunol* 1999;31:311-6.

141. Beaudouin E, Kanny G, Renaudin JM, Moneret-Vautrin DA. Allergen-specific immunotherapy to mosquitoes. *Allergy* 2001;56:787.

142. Peng Z, Beckett AN, Engler RJ, Hoffman DR, Ott NL, 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.

143. www.allergome.org

144. Becket AN, 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.

145. Peng Z, Simons FE. Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:198-209.
146. 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.
147. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp/mosquito syndrome. *Allerg Immunol* 1999;31:175-84.
148. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. The wasp-mosquito syndrome: extension of cross-allergenicity to the horsefly. *Allerg Immunol* 2000;32:16-9.
149. Cantillo JF, Puerta L, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Caraballo L, Fernandez-Caldas E. Identification and characterization of IgE-binding tropomyosin in *Aedes aegypti*. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:46-56.
150. Cantillo JF, Puerta L, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Caraballo L, Fernandez-Caldas E. Allergens involved in the cross-reactivity of *Aedes aegypti* with other arthropods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:710-8.
151. Wirtz HP. Bioamines and proteins in saliva and salivary glands from palartic blackflies (Diptera : Simuliidae) *Trop Med Parasitol* 1990;41:59-64.
152. Cupp EW, Cupp MS. Black fly (Diptera : Simuliidae) salivary secretions : importance of vector competence and disease. *J Med Entomol* 1997;34:87-94.
153. Hempolchom C, Sookrung N, Srisuka W, Reamtong O, Sakolvaree Y, Chaicumpa W et al. Characterization of IgE-binding proteins in the glands salivary of *Simulium nigrogilvum* (Diptera:Simuliidae). *Parasitol Res* 2019;118:2353-9.
154. Focke M, Hemmer W, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R, Kofler H. Specific sensitization to the common housefly (*Musca domestica*) not related to insect panallergy. *Allergy* 2003;58:448-51.
155. Martínez A, Martínez J, Palacios R, Panzani R. Importance of tropomyosin in the allergy to household arthropods. Cross-reactivity with other invertebrate extracts. *Allergol Immunopathol* 1997;25:118-26.
156. 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.
157. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:61-3.
158. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G et al. Identification of galactose-alpha-1,3 galactose in gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52.
159. Cabezas-Cruz A, Hodzic A, Roman-Carrasco P, Mateos-Hernandez L, Duscher GG, Sinha DK et al. Environmental and molecular drivers of the α -Gal syndrome. *Front Immunol* 2019;10:1210.
160. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting in the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-96.

161. Wilson JM, Schuyler A, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J et al. Investigation into the alpha-gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-58.e4.
162. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:229-35.
163. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Kanny G, Guérin L, Roche JF. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:144-145.
164. Beaudouin E, Kanny G, Guerin B, Guerin L, Plenat F, Moneret-Vautrin DA. Unusual manifestations of hypersensitivity after a tick bite: report of two cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:43-6.
165. Rappo TB, Cottee AM, Ratchford AM, Burns BJ. Tick bite anaphylaxis : incidence and management in Australian emergency department. *Emerg Med Australas* 2013;25:297-301.
166. 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 App Immunol* 1988;87:208-12.
167. Taylor BWP, Ratchford A, Van Nunen S, Burns B. Tick killing in situ before removal to prevent allergic and anaphylactic reactions in humans : a cross-sectional study. *Asian Pac Allergy* 2019;9:e15.
168. Takayama N, Takagaki Y. Tick anaphylaxis by pulling out the tick. *Acute Med Surg* 2020;7:e503.
169. McGain F, Welton R, Solley GO, Winkel KD. First fatalities from tick bites anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:760-70.
170. Sanchez M, Venturini K, Blasco A, Lobera T, Bartolome B, Oteo JA. Tick bite anaphylaxis in a patient allergic to bee venom. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:284-5.
171. Hilger C, Bessot JC, Hutt N, Grigioni F, De Blay F, Pauli G, Hentges F. IgE-mediated anaphylaxis caused by bites of the pigeon tick *Argas reflexus*: cloning and expression of major allergen Arg r 1. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:617-22.
172. Hilger C, Kuehn A, Rauf M, Jakob T. Cockroach, tick, storage mite and other arthropod allergies : where do we stand with molecular allergy diagnostics ? *Allergo J Int* 2014;23:172-8.
173. Rolla G, Heffler E, Boita M, Doyen V, Mairesse M, Cvakova M et al. Pigeon tick bite : a neglected cause of idiopathic nocturnal anaphylaxis. *Allergy* 2018;73:958-61.
174. Lavaud F, Dutau G. Hypersensibilité aux morsures d'arthropodes hématophages. *Rev Fr Allergol* 2020;60: 498-506.
175. Weckesser S, Hilger C, Lentz D, Jakob T. Anaphylactic reactions to bites of pigeon tick *Argas reflexus*. *Eur J Dermatol* 2010;20:244-5.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

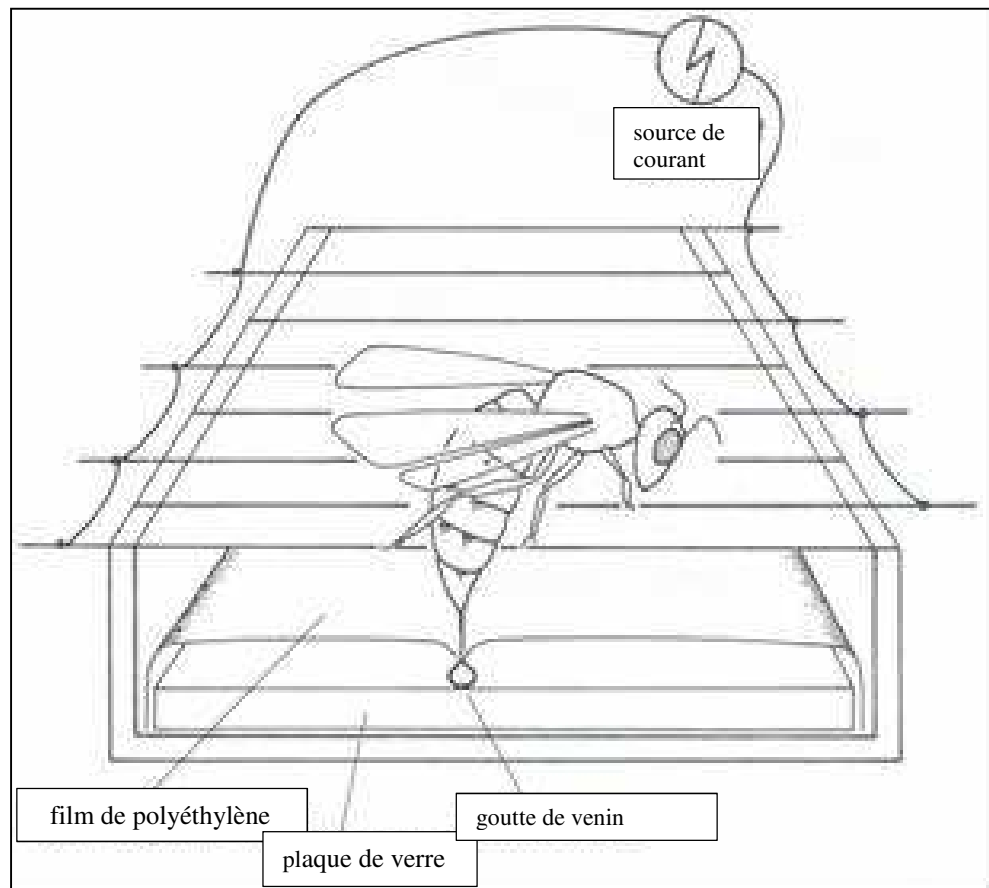


Figure 1: Collecte du venin d'abeille par électrostimulation (Document Stallergènes Greer).

Figure 2 : Contenu en hyaluronidase dans les sacs à venin des abeilles ouvrières et des reines selon l'âge. Résultats exprimés en activité enzymatique (AE). D'après Owen MD et al [16].

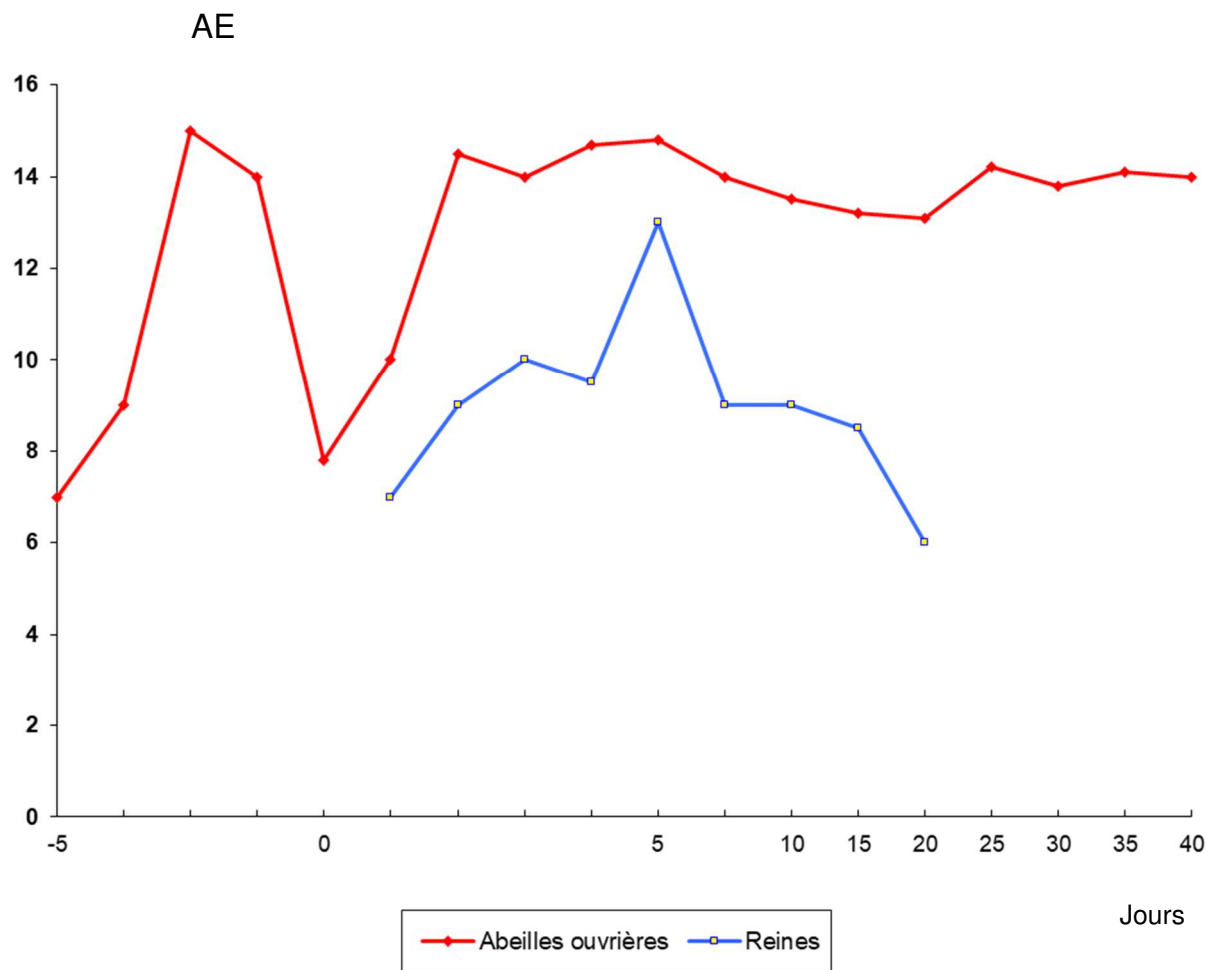


Figure 3. Allergènes moléculaires identifiés chez l'abeille *Apis mellifera*, les guêpes *Vespula vulgaris* et *Polistes dominula*. Les allergènes portant un astérisque sont disponibles en diagnostic de routine. En rouge les allergènes utiles pour différencier les sensibilisations entre vespidés et apidés. En encadré les allergènes croisés avec le pourcentage de croisement observé.

D'après Schiener et al [11].

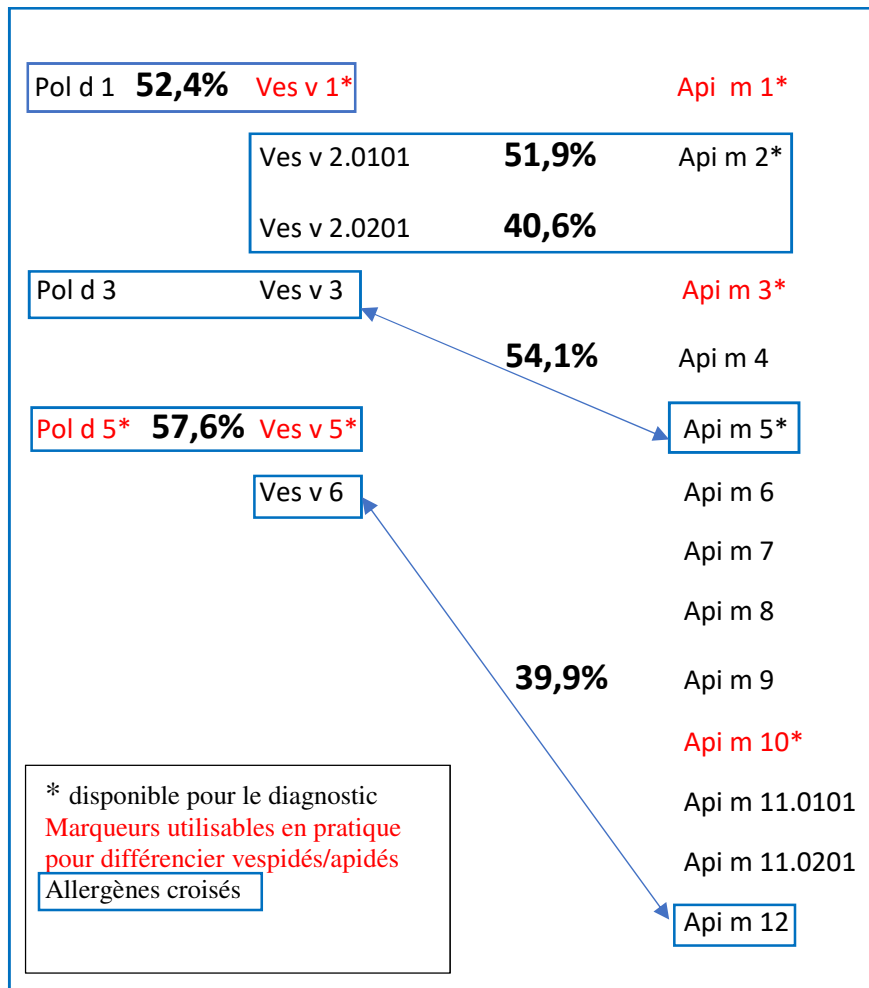


Tableau 1. Volume des sacs à venins de différents hyménoptères
D'après David B et al [4].

| <u>Espèces</u> | Volume de venins (µl) | | Poids sec de protéines (µg) | |
|--------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------------------|---------------|
| | Par sac | Par piqûre | Par sac | Par piqûre |
| Abeille <i>A. mellifera</i> | 0.6-3 | 0.5-2 | 100 72 ±12 | 70 ± 30 59 |
| Guêpe <i>Polistes</i> | | | 140-170 8.4-34 | 4.2-17 |
| Guêpe <i>Vespula</i> | | 0.5-2 | 3.4-6.2 | 1.7-3.1 |
| Frelon <i>Dolichovespula</i> | | 0.5-2 | 10.5 | 5.0 |
| Frelon <i>Vespa</i> <i>crabro</i> | 0.92-2 | | 260-300 | |

Tableau 2. Allergènes des venins d'hyménoptères et nomenclature.

D'autres allergènes de mêmes fonctions et caractéristiques biochimiques sont reconnus pour les autres espèces d'*Apis*, *Bombus*, *Vespula*, *Dolichovespula*, *Polistes*, *Vespa*, et *Solenopsis*.
MRJP : Major Royal Jelly Protein.

| Venin | Allergène | Nom/Fonction | Poids moléculaire | Majeur/Mineur | Cloné Séquencé | Utilisation diagnostique |
|--|---------------|------------------------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------------|
| <i>Apis mellifera</i> | Api m 1 | Phospholipase A2 | 16 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 2 | Hyaluronidase | 43 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 3 | Phosphatase acide | 49 | Majeur ? | Oui | Oui |
| | Api m 4 | Mellitine | 2.9 | Mineur | Oui | Non |
| | Api m 5 | Dipeptidyl peptidase (Allergène C) | 102 | Mineur | Oui | Oui |
| | Api m 6 | inhibiteur de protéase | 7.9 | Mineur | Oui | |
| | Api m 7 | CUB sérine protéase | 39 | Majeur ? | ± | |
| | Api m 8 | Carboxylestérase | 70 | Mineur | Oui | |
| | Api m 9 | Carboxypeptidase | 60 | Mineur | Oui | |
| | Api m 10 | Icarapine | 24.8 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 11.0101 | MRJP 8 (major royal jelly protein) | 65 | Mineur | | |
| | Api m 11.0201 | MRJP 9 (major royal jelly protein) | 50 | Mineur | | |
| Api m 12 | Vitellogénine | 200 | Mineur | | | |
| <i>Bombus pennsylvanicus</i> | Bom p 1 | Phospholipase A2 | | Majeur | | |
| | Bom p 2 | Hyaluronidase | | Majeur | | |
| | Bom p 3 | Phosphatase acide | | Majeur ? | | |
| | Bom p 4 | Sérine protéase | | Mineur | | |
| <i>Vespula vulgaris</i> (idem pour autres vespulas germanica, squamosa ...) | Ves v 1 | Phospholipase A1 | 35 | Majeur | Oui | Oui |
| | Ves v 2.0101 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | Oui | |
| | Ves v 2.0201 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | | |
| | Ves v 3 | Dipeptidyl peptidase IV (V mac 3) | 100 | Mineur | Oui | |
| | Ves v 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | Oui | Oui |
| | Ves v 6 | Vitellogénine | 200 | Mineur | | |
| <i>Dolichovespula maculata</i> | Dol m 1 | Phospholipase A1 | 35 | Majeur | Oui | |
| | Dol m 2 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | | |
| | Dol m 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | | |
| <i>Polistes dominula</i> | Pol d 1 | Phospholipase A1 | | Majeur | | A venir |
| | Pol d 2 | Hyaluronidase | | Mineur | | |
| | Pol d 3 | Dipeptidyl peptidase IV | | | | |
| | Pol d 4 | Protéase | | Majeur ? | | A venir |
| | Pol d 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | | |
| <i>Vespa crabro</i> | Vesp c 1 | Phospholipase A1 | | Majeur ? | | |
| | Vesp c 5 | Antigène 5 | | Majeur ? | | |
| <i>Solenopsis invicta</i> | Sol i 1 | Phospholipase A1 | 37 | Majeur ? | Oui | |
| | Sol i 2 | | 28 (2x14) | Mineur | | |
| | Sol i 3 | Antigène 5 | 24 | Majeur ? | | |
| | Sol i 4 | | 13.3 | Mineur | | |
| <i>Myrmecia pilosula</i> | Myr p 1 | Pilosuline 1 | 6.1 | Majeur | | |
| | Myr p 2 | Pilosuline 2 | 5.6 | Mineur | | |
| | Myr p 3 | Pilosuline 3 | 8.2 | Mineur | | |
| | | | 25.6 | Majeur ? | | |
| | | | 89.8 | Majeur ? | | |

(note pour la rédaction : ce tableau provient d'un fichier excel joint à la publication, et est une "copie d'image"; prendre le tableau en format Excel comme base pour la publication).

Tableau 3. Amines, polypeptides et enzymes selon les genres d'hyménoptères
D'après David B et al [4].

| | Abeille | Guêpe <i>Vespula</i> | Guêpe <i>Polistes</i> | Frelon <i>Vespa</i> |
|----------------------------------|---------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| <u>Amines biogènes</u> | | | | |
| Histamine | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Sérotonine | - | ++ | ++ | ++ |
| Dopamine | + | + | + | + |
| Adrénaline | - | + | + | + |
| Noradrénaline | + | + | + | + |
| Acétylcholine | - | - | - | ++ |
| <u>Polypeptides et protéines</u> | | | | |
| Mellitine | +++ | - | - | - |
| Apamine | ++ | - | - | - |
| Peptide MCD | ++ | - | - | - |
| Bradykinine | - | + | + | + |
| Antigène 5 | - | +++ | +++ | +++ |
| Icarapine | ++ | | | |
| Sécapine | + | | | |
| Asmine | + | | | |
| Tertiapine | + | | | |
| Procamine | + | | | |
| <u>Enzymes</u> | | | | |
| Phospholipases | +++ | +++ | +++ | ++ |
| Hyaluronidase | ++ | ++ | ++ | + |
| Phosphatase acide | + | + | + | ++ |
| Cholinestère | - | + | + | + |
| Histidine décarboxylase | - | + | + | - |
| N-gly-pro-aryl- amidase | + | + | + | + |
| Protéases | + | + | + | + |
| Carboxyestère | ++ | | | |
| Carboxypeptidase | ++ | | | |
| Dipeptidylpeptidase | ++ | ++ | | |

Tableau 4. Propriétés pharmacologiques des constituants du venin d'abeille. D'après Habermann [22].

| | Histamine | Mellitine | Apamine | MCD peptide | Hyaluronidase | Phospholipase A 2 |
|--|-----------|-----------|---------|-------------|---------------|-------------------|
| Poids sec (%) | 0.1-1 | 50 | 2 | 2 | 1-3 | 12 |
| Poids moléculaire | 111 | 2840 | 2038 | 2593 | > 20000 | 524 |
| Douleur | ++ | ++ | ? | ? | - | ? |
| Vasodilatation | ++ | ++ | + | + | + | + |
| Cytotoxicité | - | ++ | ? | + | - | + |
| Neurotoxicité | - | + | ++ | + | - | - |
| Hémolyse directe | - | ++ | + | + | + | + |
| Effets sur muscles lisses | ++ | ++ | - | - | - | - |
| Hémolyse indirecte | - | - | - | - | - | ++ |
| Histamino libération | - | ++ | ? | ++ | - | + |
| Inactivation thromboplasmine | - | + | ? | ? | - | ++ |
| Interruption transport d'électrons | - | + | ? | ? | - | ++ |
| Interruption phosphorylation oxydative | - | + | ? | ? | - | ++ |
| Effets de diffusion | - | - | - | - | ++ | - |

Tableau 5. Protéines salivaires identifiées chez *Aedes aegypti*. D'après Peng Z et al [145]

| Types (Dénomination) | Poids moléculaire (kDa) | Fonctions |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alpha amylase (?) | 81,5 | ? |
| Apyrase (Aed a 1) | 68 | Anti-agrégant plaquettaire |
| Alpha glucosidase (Aed a 4) | 67 | Dégradations des sucres |
| Estérase (?) | 65 | ? |
| Anti-Xa (?) | 54 | Anticoagulant |
| Aed a 1 | 44 | ? |
| Aed a 2 | 37 | ? |
| Protéine-D7 (Aed a 2) | 37 | |
| ? (Aed a 3) | 30 | ? |
| Sialokinines | 14 | Vasodilatateur |
| Anti-TNF | ? | Anti-tumoral Anti-nécrosant |
| Lysozyme | ? | Bactéricide |

Tableau 6. Allergènes moléculaires répertoriés pour *Aedes aegypti* (d'après Allergome 1 mars 2021). Il n'est pas fait état d'éventuelles isoformes (143)

| |
|--|
| Aed a 1 : apyrase |
| Aed a 2 : protéine D7 fonction inconnue |
| Aed a 3 : aegyptine fonction inconnue |
| Aed a 4 : glycosyl hydrolase |
| Aed a 5 : protéine sarcoplasmique liant le calcium |
| Aed a 6 : porine activatrice des canaux ioniques |
| Aed a 7 : protéine à fonction inconnue |
| Aed a 8 : protéine de stress |
| Aed a 10 : tropomyosine * |
| Aed a 11 : protéase aspartique |

*protéine musculaire non présente dans la salive contrairement aux autres allergènes cités

Tableau 7. Allergènes moléculaires répertoriés pour *Aedes albopictus* (d'après Allergome 1 mars 2021). Il n'est pas fait état d'éventuelles isoformes [143]

| |
|---|
| Aed al 1 : apyrase |
| Aed al 2 : protéine fixant une substance odorante |
| Aed al 3 : protéine inconnue à fonction inconnue |
| Aed al 4 : protéase aspartique |
| Aed al 5 : protéine sarcoplasmique liant le calcium |
| Aed al 8 : protéine de stress |

Tableau 8. Allergènes moléculaires répertoriés pour *Culex quinquefasciatus* (d'après Allergome 1 mars 2021). Il n'est pas fait état d'éventuelles isoformes [143]

| |
|--|
| Cul q 2 : protéine fixant une substance odorante |
| Cul q 3 : protéine fixant une substance odorante |
| Cul q 4 : protéase aspartique |
| Cul q 5 : protéine sarcoplasmique liant le calcium |
| Cul q 6 : porine activatrice des canaux ioniques |
| Cul q 7 *: Tropomyosine |
| Cul q 8 : protéine de stress |

*protéine musculaire non présente dans la salive contrairement aux autres allergènes cités

Tableau 9. Allergènes moléculaires répertoriés pour *Simulium vitalium* (d'après Allergome 1 mars 2021) [143]

| |
|--|
| Sim v 1 : protéine sans nom |
| Sim v 2 : Inhibiteur de la sérine protéase |
| Sim v 3 : alpha amylase |
| Sim v 4 : alpha amylase |
| Sim v i 70 kD : protéine de stress |

Tableau 10. Allergènes moléculaires répertoriés pour *Tabanus yao* (d'après Allergome 1 mars 2021). Il n'est pas fait état d'éventuelles isoformes [143]

| |
|-------------------------|
| Tab y 1 : apyrase |
| Tab y 2 : hyaluronidase |
| Tab y 5 : Antigène 5 |

| Venin | Allergène | Nom/Fonction | Poids moléculaire | Majeur/Mineur | Cloné Séquencé | Utilisation diagnostique |
|---|---------------|------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| <i>Apis mellifera</i> | Api m 1 | Phospholipase A2 | 16 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 2 | Hyaluronidase | 43 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 3 | Phosphatase acide | 49 | Majeur ? | Oui | Oui |
| | Api m 4 | Mellitine | 2.9 | Mineur | Oui | Non |
| | Api m 5 | Dipeptidyl peptidase (Allergène C) | 102 | Mineur | Oui | Oui |
| | Api m 6 | inhibiteur de protéase | 7.9 | Mineur | Oui | |
| | Api m 7 | CUB sérine protéase | 39 | Majeur ? | ± | |
| | Api m 8 | Carboxylestérase | 70 | Mineur | Oui | |
| | Api m 9 | Carboxypeptidase | 60 | Mineur | Oui | |
| | Api m 10 | Icarapine | 24.8 | Majeur | Oui | Oui |
| | Api m 11.0101 | MRJP 8 (major royal jelly protein) | 65 | Mineur | | |
| | Api m 11.0201 | MRJP 9 (major royal jelly protein) | 50 | Mineur | | |
| | Api m 12 | Vitellogénine | 200 | Mineur | | |
| <i>Bombus pennsylvanicus</i> | Bom p 1 | Phospholipase A2 | | Majeur | | |
| | Bom p 2 | Hyaluronidase | | Majeur | | |
| | Bom p 3 | Phosphatase acide | | Majeur ? | | |
| | Bom p 4 | Sérine protéase | | Mineur | | |
| <i>Vespula vulgaris</i> (idem pour autres vespulas germanica, squamosa ...) | Ves v 1 | Phospholipase A1 | 35 | Majeur | Oui | Oui |
| | Ves v 2.0101 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | Oui | |
| | Ves v 2.0201 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | | |
| | Ves v 3 | Dipeptidyl peptidase IV (V mac 3) | 100 | Mineur | Oui | |
| | Ves v 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | Oui | Oui |
| | Ves v 6 | Vitellogénine | 200 | Mineur | | |
| <i>Dolichovespula maculata</i> | Dol m 1 | Phospholipase A1 | 35 | Majeur | Oui | |
| | Dol m 2 | Hyaluronidase | 45 | Majeur ? | | |
| | Dol m 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | | |
| <i>Polistes dominula</i> | Pol d 1 | Phospholipase A1 | | Majeur | | A venir |
| | Pol d 2 | Hyaluronidase | | Mineur | | |
| | Pol d 3 | Dipeptidyl peptidase IV | | | | |
| | Pol d 4 | Protéase | | Majeur ? | | A venir |
| | Pol d 5 | Antigène 5 | 25 | Majeur | | |
| <i>Vespa crabro</i> | Vesp c 1 | Phospholipase A1 | | Majeur ? | | |
| | Vesp c 5 | Antigène 5 | | Majeur ? | | |
| <i>Solenopsis invicta</i> | Sol i 1 | Phospholipase A1 | 37 | Majeur ? | Oui | |
| | Sol i 2 | | 28 (2x14) | Mineur | | |
| | Sol i 3 | Antigène 5 | 24 | Majeur ? | | |
| | Sol i 4 | | 13.3 | Mineur | | |
| <i>Myrmecia pilosula</i> | Myr p 1 | Pilosuline 1 | 6.1 | Majeur | | |
| | Myr p 2 | Pilosuline 2 | 5.6 | Mineur | | |
| | Myr p 3 | Pilosuline 3 | 8.2 | Mineur | | |
| | | | 25.6 | Majeur ? | | |
| | | | 89.8 | Majeur ? | | |