

Asthme et sensibilisation à *Alternaria*: données épidémiologiques

C. RAHÉRISON, P. VILLANUEVA, F. LABARTHE, A. TAYTARD, J.M. TUNON DE LARA

RÉSUMÉ

La sensibilisation à *Alternaria alternata* est fréquente dans les environnements chauds et secs, où cette moisissure représente un des pneumallergènes majeurs. Sa prévalence varie de 7,5 à 17 % dans la population générale de certaines régions d'Australie ou des États-Unis alors qu'elle dépasse rarement 5 à 7 % en Europe. Cette sensibilisation est plus fréquente chez les malades asthmatiques pour qui elle pourrait représenter un facteur de risque particulier. Dans des environnements propices à une forte sensibilisation, *Alternaria* pourrait ainsi multiplier le risque d'asthme, surtout chez l'enfant. En Europe et sous des climats plus humides, cette association est plus difficile à établir, les autres pneumallergènes semblant jouer un rôle prédominant.

MOTS-CLÉS: Asthme – Atopie – *Alternaria* – Épidémiologie – Hyperréactivité bronchique – Tests cutanés.

SUMMARY

Asthma and sensitization to *Alternaria*: epidemiological data. – Allergic sensitization to *Alternaria alternata* has been frequently reported in areas with a hot and dry environment. *Alternaria* represents under these conditions a major aero-allergen to which 7.5 to 17 % of the general population can be sensitized, as reported in some areas in Australia or in the United States. The prevalence of this sensitization is higher in asthmatic patients for whom it could represent a risk factor of particular importance. Some studies have reported a substantial increase in children asthma risk related with *Alternaria* sensitization. In Europe and in more humid areas, it is however difficult to establish such a relationship, since other aeroallergens are likely to play a prominent role.

KEY-WORDS: Asthma – Atopy – *Alternaria* – Epidemiology – Bronchial hyperreactivity – Skin tests.

L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches dont la genèse et l'expression clinique semblent étroitement liées à l'environnement. Parmi ces facteurs d'influence, les allergènes jouent un rôle primordial à travers des mécanismes de sensibilisation IgE-dépendante, puis de déclenchement et/ou d'entretien des symptômes. Ces observations ont ainsi conduit à étudier le rôle des principales particules allergéniques aéro-

portées parmi lesquelles les moisissures restent mal connues. En effet, l'étude immunologique des moisissures, permettant d'identifier les principaux allergènes responsables, est souvent difficile, limitant les possibilités de production d'extraits utilisables pour le diagnostic [1]. Parmi les moisissures de notre environnement, *Alternaria* a néanmoins fait l'objet d'une attention particulière, grâce à une meilleure connaissance de son

Service des Maladies Respiratoires, Hôpital du Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 33604 PESSAC.

Correspondance et tirés à part : Pr J.M. Tunon de Lara, adresse ci-dessus.

RAHÉRISON C., VILLANUEVA P., LABARTHE F., TAYTARD A., TUNON DE LARA J.M. – Asthme et sensibilisation à *Alternaria*: données épidémiologiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 357-360.

allergénicité et à une disponibilité de ses extraits [2], et en raison d'observations cliniques suggérant un rôle spécifique dans l'asthme [3]. Il a ainsi été démontré qu'*Alternaria alternata*, la forme la plus communément rencontrée de cette espèce, pouvait jouer un rôle dans les asthmes graves avec arrêt respiratoire [4]. Ce type de relation avec l'asthme sévère n'a pas été recherché dans d'autres études mais certains travaux ont conforté l'idée que les moisissures saisonnières, comme *Alternaria*, pouvaient représenter un facteur de mortalité dans l'asthme [5]. Différentes études épidémiologiques ont donc essayé d'apprécier le rôle de la sensibilisation à *Alternaria alternata* dans la maladie asthmatique, chez l'adulte et chez l'enfant.

SENSIBILISATION À *ALTERNARIA* DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Peu de travaux de dimension épidémiologique ont été réalisés dans l'objectif d'analyser la prévalence de la sensibilisation à *Alternaria* dans la population générale. Les résultats obtenus dans ce domaine semblent montrer une grande variabilité en fonction du climat et peut-être en fonction de l'âge des sujets.

L'une des premières études a été réalisée par Peat et coll. [6] dans deux régions australiennes de climat différent, l'une humide en bord de mer (Lismore), l'autre sèche à l'intérieur des terres (Moree). Plus de 800 enfants âgés de 8 à 11 ans, vivant depuis plus d'un an sous l'un de ces climats, ont été explorés par tests cutanés à différents allergènes dont *Alternaria*. La prévalence de cette sensibilisation était de 7,5 % dans la région humide et de 16,8 % dans la région sèche. A titre comparatif la prévalence de la sensibilisation aux acariens était de 31,3 et 24 %. Des résultats concordants ont récemment été publiés par Halonen *et al.* qui rapportent une prévalence de 17,2 % à l'âge de six ans dans une population de 700 enfants vivant sous un climat désertique en Arizona [7]. Dans des environnements plus humides et sous d'autres latitudes, il semble que la sensibilisation à *Alternaria* soit moins forte pour des populations comparables. Ainsi, une cohorte de 1200 enfants vivant dans l'île de Wight a été suivie depuis la naissance et étudiée à l'âge de 4 ans [8]. La sensibilisation à *Alternaria* était de 4,9 % alors que celle aux acariens de la poussière était de 42,6 %. Il semble donc exister une relation étroite entre environnement et sensibilisation aux aéroallergènes, les acariens prédominant dans les régions humides, et *Alternaria* pouvant

représenter un allergène important sous les climats plus secs. Ces fortes sensibilisations à *Alternaria* dans les régions sèches sont cohérentes avec l'écologie de cette moisissure dite « sèche », dont les spores augmentent en concentration dans l'air pendant la saison estivale.

Beaucoup moins de données sont disponibles chez l'adulte, la plupart des travaux ayant concerné des patients allergiques et/ou asthmatiques. Dans une des grandes études épidémiologiques conduite aux États-Unis de 1976 à 1980 sur des adultes et des enfants (National Health and Nutrition Examination Survey), la sensibilisation à *Alternaria* était de l'ordre de 5 % [9]. Cette prévalence est cependant difficile à interpréter du fait de la population étudiée (adultes et enfants) et de la diversité climatique des centres ayant participé au travail. Une étude suisse réalisée en 1991 sur plus de 8000 sujets âgés de 18 à 60 ans, tirés au sort dans la population générale, a montré que la sensibilisation à *Alternaria* aurait une prévalence plus faible que chez l'enfant, inférieure à 1 % [10]. Dans le cadre de l'étude européenne sur la santé respiratoire (European Community Respiratory Health Survey) réalisée en 1994, la sensibilisation à *Alternaria* a été analysée par tests cutanés dans certains centres (résultats non publiés). A Bordeaux, un échantillon de 534 sujets âgés de 20 à 44 ans a permis de retenir une prévalence moyenne de 5,1 % pour cette sensibilisation (IC 95 % : 3-7 %). L'essentiel de cette population était sensibilisée à d'autres pneumallergènes en tête desquels on trouve les pollens de graminées (phléole, 63 %) et les acariens (*D. Pter*, 59 %) alors que la sensibilisation à *Cladosporium* dans ce groupe était beaucoup plus rare (4 %). La mono sensibilisation à *Alternaria* (i.e. avec négativité des tests pour les autres pneumallergènes) ne concernait que 1,06 % de la population.

Au-delà de ces chiffres de prévalence, il est difficile de tirer des conclusions sur les facteurs de risque de sensibilisation à *Alternaria* dans la population générale. La comparaison d'environnements différents, combinée à la mesure des spores dans l'air, semble confirmer que les climats chauds et secs constituent un environnement propice à cette sensibilisation. Bien que la source d'allergène soit extérieure, il est probable que, dans ces conditions climatiques, *Alternaria* devienne également un allergène d'intérieur représentant un agent de sensibilisation aussi important que les acariens dans un environnement plus humide. Sous nos climats, les travaux réalisés ne permettent pas d'identifier des facteurs de risque de sensibilisation dans la population générale.

Dans notre expérience, il n'existe pas de condition environnementale favorisant, la seule association notable étant peut-être une sensibilisation plus fréquente aux graminées, témoin potentiel d'une forte exposition à ces herbes sur lesquelles se développe *Alternaria*. Quel que soit le type d'environnement, il existe, en revanche, une association assez nette de cette sensibilisation avec l'atopie, l'asthme, la rhinite ou l'eczéma [8].

SENSIBILISATION À *ALTERNARIA* ET ASTHME

Des travaux plus nombreux ont été réalisés sur la sensibilisation à *Alternaria alternata* chez des patients allergiques et/ou asthmatiques. La plupart d'entre eux montre une prévalence plus importante par rapport aux sujets témoins, de 3 à 50 % en fonction de l'âge, de la pathologie et de l'environnement. Dans une sous-population d'enfants âgés de 6 à 12 ans étudiés dans la National Health and Nutrition Examination Survey, la prévalence de sensibilisation à *Alternaria* était de 14,4 % chez les asthmatiques [11]. Dans le travail récemment publié sur une cohorte d'enfants vivant dans un environnement désertique en Arizona, la prévalence de sensibilisation à cette moisissure était de 50 % à l'âge de 6 ans et de 40,6 % à l'âge de 11 ans chez les malades asthmatiques alors qu'elle était de 19,4 % et de 27,3 % chez les enfants souffrant de rhinite aux mêmes âges [7]. En Europe, un travail mené par le sous-comité « environnement » de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) a très récemment été publié sur la sensibilisation aux moisissures chez 877 patients souffrant de symptômes bronchiques et/ou rhinitiques [12]. La prévalence globale de la sensibilisation à *Alternaria* et/ou *Cladosporium* était de 9,46 % mais variait notablement entre les pays : 6,4 % en Suisse, 9 % en Autriche, 10 à 11 % en Grèce, 7 à 8 % en Italie, 20 % en Espagne et 3 % au Portugal. En France, deux études confirment une prévalence de l'ordre de 8 % pour la sensibilisation à *Alternaria* chez des sujets sélectionnés de façon comparable [13, 14]. Dans une analyse rétrospective de 617 patients adressés pour symptômes allergiques, nous avons également évalué à Bordeaux une prévalence de 7 % chez des sujets asthmatiques et/ou rhinitiques.

Si la sensibilisation à *Alternaria* semble plus élevée dans ces populations de malades « allergiques », la relation avec l'asthme est plus délicate à établir. Quelques études ont néanmoins permis d'analyser le risque que représenterait cette sensibilisation pour le développement d'un asthme,

l'entretien de sa symptomatologie ou le niveau de l'hyperréactivité bronchique associée. Le travail de Peat et *al.* réalisé en Australie chez des enfants montre ainsi qu'*Alternaria* représente un facteur de risque d'asthme dans les régions sèches, cependant moins important que ne le sont les acariens dans les régions humides [6]. Dans l'étude menée sur une cohorte d'enfants en Arizona, une analyse par régression logistique démontre qu'*Alternaria* est, dans cet environnement, le seul facteur susceptible d'augmenter le risque d'asthme entre 6 et 11 ans (OR=2,3; IC à 95 % = 1,4-3,6) [7]. De plus il semble exister une relation étroite entre la persistance de l'asthme et celle de la sensibilisation à cet allergène qui représente, pour ces auteurs, un facteur majeur de développement de la maladie sous ce climat. Ces résultats ne seraient pas retrouvés avec d'autres pathologies allergiques comme la rhinite (OR=1,2; IC à 95 % = 0,9-1,7). D'une façon plus générale, il semble qu'aux États-Unis la sensibilisation à *Alternaria* puisse multiplier par 5 le risque d'asthme alors que les autres aéroallergènes le multiplieraient par deux ou trois [9]. En Europe, on dispose de moins de données visant à établir une relation entre sensibilisation à *Alternaria* et asthme. Dans l'étude de Tariq et *al.* menée sur l'île de Wight, la sensibilisation à *Alternaria* était corrélée à la survenue d'asthme, de rhinite ou d'eczéma [8]. Cependant, le nombre de sujets étudiés, leur âge jeune et l'absence de suivi dans le temps ne permettent pas d'attribuer à cette sensibilisation un risque particulier.

Dans le cadre de l'enquête européenne sur la santé respiratoire (European Community Respiratory Health Survey), nous avons recherché sur l'échantillon de notre centre une relation entre les symptômes d'asthme, les paramètres fonctionnels respiratoires, l'hyperréactivité bronchique et la sensibilisation cutanée à *Alternaria*. Seule une faible différence de VEMS était notée entre la population sensibilisée et celle non sensibilisée (3,2 vs 3,6; $p = 0,04$). L'étude rétrospective d'un échantillon de 314 malades asthmatiques au sein d'une population de 617 malades consultant pour symptômes d'allergie respiratoire montre une relation entre le diagnostic d'asthme et la sensibilisation cutanée à *Alternaria* sans stigmate spécifique de sévérité.

L'ensemble de ces résultats montre qu'*Alternaria alternata* est fréquemment à l'origine d'une sensibilisation allergénique chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Il est probable que l'importance de cet allergène varie selon les conditions environnementales, les climats chauds et secs semblant favo-

riser à la fois la sensibilisation et le poids relatif de celle-ci dans le risque asthmatique. Ces circonstances sont peut-être à l'origine des cas d'asthme sévères avec arrêt respiratoire associés à une hypersensibilité pour cet allergène. En France et en Europe, ce facteur de risque semble intervenir

de façon plus marginale et il est difficile d'associer la sensibilisation à *Alternaria* avec la notion d'asthme sévère. Très peu de travaux ont cependant analysé cette hypothèse qui pourrait bénéficier des grandes études épidémiologiques transversales et longitudinales actuellement en cours.

RÉFÉRENCES

1. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. – Fungal allergens. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 8, 161-179.
2. Fadel R., David B., Paris S., Guesdon J.L. – *Alternaria* spore and mycelium sensitivity in allergic patients : *in vivo* and *in vitro* studies. *Ann. Allergy*, 1992, 69, 329-335.
3. McFadden E.R., Jr. – Fatal and near-fatal asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 409-411.
4. O'Hollaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P., Somers M.J., O'Connell E.J., Ballard D.J., Sachs M.I. – Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 359-363.
5. Targonski P.V., Persky V.W., Ramekrishnan V. – Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 955-961.
6. Peat J.K., Tovey E., Mellis C.M., Leeder S.R., Woolcock A.J. – Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma : an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 812-820.
7. Halonen M., Stern D.A., Wright A.L., Taussig L.M., Martinez F.D. – *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1356-1361.
8. Tariq S.M., Matthews S.M., Stevens M., Hakim E.A. – Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 794-798.
9. Gergen P.J., Turkeltaub P.C. – The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample : data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980 (NHANES II). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 579-588.
10. Wuthrich B., Schindler C., Leuenberger P., Ackermann-Lieblich U. – Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 106, 149-156.
11. Schwartz J., Weiss S.T. – Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 2176-2180.
12. D'Amato G., Chatzigeorgiou G., Corsico R. *et al.* – Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 1997, 52, 711-716.
13. Natali F., Heyraud J.D., Marotel C., Allard P. – Sensibilisation à *Alternaria*. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 1989, 29, 152-153.
14. Bloch-Morot E., Denis J., Laurent J. – Les moisissures atmosphériques en région parisienne. Travail de l'AREPFORCAL 78/92. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 1993, 33, 141-145.

