

Les moisissures atmosphériques en région parisienne

Travail de L'AREPFORCAL 78/92¹

E. BLOCH-MOROT, J. DENIS, J. LAURENT *

RÉSUMÉ

Dans le but de juger de l'intérêt des tests cutanés avec des extraits de moisissures atmosphériques, dans notre pratique en région parisienne, nous avons systématiquement réalisé ce type d'exploration avec le mélange de moisissures n° 1 (Stallergènes, MM1) et avec ses quatre constituants séparés chez 329 patients nécessitant l'étude de la réactivité cutanée dans l'un de nos 25 centres. Le test fut positif avec le MM1 49 fois (14,9 %) avec une sensibilité pour l'une au moins des moisissures de ce groupe 40 fois, tandis que le test avec MM1 fut négatif chez 47 patients (14,2 %) ayant une réactivité cutanée pour l'une de ces moisissures. Une sensibilité cutanée pour *Cladosporium* fut retrouvée 64 fois (19 %), pour *Penicillium* 28 fois (8 %), pour *Alternaria* 27 fois (8 %) et pour *Aspergillus* 20 fois (6 %). La caractérisation des patients avec sensibilisation pour le mélange MM1 met en évidence une fréquence significativement élevée de pathologie saisonnière ($\chi^2 = 14,33$; $p < 0,001$) et d'âge jeune, inférieur à 30 ans ($\chi^2 = 18,69$; $p < 0,001$). Ces deux caractères s'observent chez les patients ayant une réactivité cutanée pour *Alternaria* tandis que pour *Penicillium* seul le caractère saisonnier est significatif et pour *Cladosporium*, l'âge inférieur à 30 ans. Les auteurs proposent de ne plus utiliser le test MM1 en première intention mais d'embler les tests aux moisissures séparées. Ils discutent les particularités de l'environnement dans leur région, en particulier les boucles de la Seine et les habitats humides à proximité. Enfin, ils proposent de poursuivre les investigations pour pouvoir juger du rôle pathogénique éventuel de ces moisissures, si souvent capables de faire réagir la peau des patients en région parisienne.

SUMMARY

Atmospheric moulds in the Paris area. Study carried out by AREPFORCAL 78/92. – With the aim of assessing the usefulness of skin tests using atmospheric mould extracts, in our practice in the Paris area, this type of investigation was carried out routinely using mould mixture n° 1 (Stallergenes, MM1) and with its 4 separate constituents in 329 patients requiring the evaluation of skin reactivity in one of our 25 centres. The test was positive with MM1 49 times (14.9 %), with sensitivity to at least one of the moulds of the group 40 times, while the test with MM1 was negative in 47 patients (14.2 %) showing a skin reaction to one of these moulds. Skin sensitivity for *Cladosporium* was found in 64 cases (19 %), for *Penicillium* in 28 (8 %), for *Alternaria* in 27 (8 %) and for *Aspergillus* in 20 patients (6 %). Characteristics of patients with sensitisation to mixture MM1 revealed a significantly high incidence of seasonal pathology ($\chi^2 = 14.33$; $p < 0.001$) and young age, below 30 ($\chi^2 = 18.69$; $p < 0.001$). These two characteristics were seen in patients with a skin reaction to *Alternaria* while only the seasonal characteristic was significant in the case of *Penicillium* and age under 30 in that of *Cladosporium*. The authors suggest that the MM1 test should no longer be used firstline, being replaced by separate mould tests. They discuss the special environmental factors in their geographic area, in particular the loops of the river Seine and the humid habitats in proximity to them. They suggest the continuation of investigations with the aim of defining the possible pathogenic role of these moulds, so often capable of causing skin reactions in patients from the Paris area.

* AREPFORCAL 78/92, 23 bis, rue Arnoux, 92340 BOURG-LA-REINE.

¹ Ont participé à cette étude multicentrique : C. ANCELIN, H. BONNANS, T. CORDON, P. DRON, A. GIRAULT, V. HENTSCHEL, M. JOUAN, H. LAURENT, E. LERICHE, A.-M. MAGLOIRE, J.-C. MALAHEL, A. MALOD-PANISSET, C. MANDART, J. MEAUNE, C. METAYER, D. MONGIN, P. NICOLAS, J.-A. PELLEGRIN, C. RENOARD, C. RIDRAY, A. SCHIANO-BRAJEUX et D. SEBEO.

Tirés à part : Dr J. LAURENT, adresse ci-dessus.

Reçu le 23 novembre 1992. Accepté le 5 février 1993.

Les moisissures atmosphériques sont responsables de manifestations respiratoires à composante allergique [11]. Récemment, on a même constaté des arrêts cardio-respiratoires chez de jeunes patients allergiques à *Alternaria* lors de l'exposition saisonnière naturelle à cette moisissure [17]. Cependant pour nombre d'auteurs [11, 8], l'hypersensibilité aux moisissures atmosphériques demeure une rareté, en dépit d'un nombre de spores dépassant de beaucoup celui des pollens dans notre environnement [10]. Ces antigènes pourraient être particulièrement nocifs dans un habitat humide, ce qui est le cas dans la région Ile-de-France.

L'hypothèse d'une sous-évaluation de ce diagnostic nous a conduits à rechercher systématiquement une sensibilisation cutanée pour ces moisissures. Le plus souvent, on conseille l'utilisation d'un mélange de plusieurs moisissures pour réaliser un test par voie intra-dermique ou par prick-test, avant d'explorer séparément les différents composants [11]. Nous avons ainsi, dans une étude multicentrique de la région parisienne (AREPFORCAL 78/92), testé systématiquement les patients venus consulter en allergologie et trouvé une sensibilisation cutanée pour des moisissures chez 25 p. cent d'entre eux, ce qui suggère leur rôle possible dans certaines manifestations respiratoires.

Toutefois, l'utilisation en première intention, de ce mélange de moisissures nous paraît devoir être remis en question au vu de résultats parfois paradoxaux.

CHOIX DES PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude a été réalisée chez 329 patients provenant de 25 centres allergologiques de la région parisienne. Le motif de la consultation est varié :

- rhinite spasmodique dans 223 cas ;
- asthme dans 74 cas ;
- atteinte oculaire dans 52 cas ;
- toux spasmodique dans 38 cas ;
- affections dermatologiques diverses dans 33 cas.

Parmi ces patients, 76 présentent plusieurs affections associées. Les patients (134 hommes et 195 femmes) ont un âge moyen de 33 ans (extrêmes 6 et 73 ans), avec, dans 123 cas, un âge inférieur à 30 ans. Les manifestations ont pu être classées comme saisonnières dans 61 cas. L'ancienneté des troubles est en moyenne de cinq ans (inférieure à ce délai chez 167 patients).

Méthodes

Ces patients ont été testés aux moisissures en complément de la série de tests nécessitée par le motif de la consultation, même si les données cliniques incitaient à incriminer un autre allergène. Les tests cutanés ont été réalisés par voie intra-dermique avec l'extrait de mélange de moisissures n° 1 et avec chacun de ses 4 composants : *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* et *Penicillium*. Les solutions utilisées (au 1/1000, provenant d'un même lot) ont été fournies par le laboratoire des Stallergènes. Le volume injecté a été de 0,02 ml sur la face antérieure de l'avant-bras ou la face externe de la région deltoïdienne. La lecture du test, faite à 20 minutes ne prend en compte que le diamètre de la papule, considéré comme significatif lorsqu'il dépasse 7 mm. La recherche systématique d'une papule à la 6^e heure puis à 24 et à 48 heures a été confiée au patient lui-même. Seules les réactions semi-retardées ou retardées supérieures ou égales à 10 mm ont été retenues.

Dans un deuxième temps, les caractéristiques des patients avec test cutané positif à 20 minutes ont été comparées à celles des autres patients testés.

Le test de chi-deux a été utilisé pour apprécier la valeur significative d'une éventuelle différence.

RÉSULTATS

Dans 49 cas (14,9 %), le test cutané a été positif avec le mélange moisissure n° 1. Au sein de ce groupe, le test a été positif 28 fois pour *Cladosporium*, 18 fois pour *Penicillium*, 20 fois pour *Alternaria* et 12 fois pour *Aspergillus* (tableau I). Cette sensibilisation cutanée est unique (17 cas dont 6 pour *Cladosporium*), double (13 cas) ou multiple (10 cas) tandis qu'aucune sensibilisation à une moisissure isolée n'est décelée dans neuf cas.

Dans 47 des cas ayant un test cutané négatif pour le mélange, une sensibilisation pour une ou plusieurs des moisissures de ce mélange a été attestée par une réaction cutanée positive (tableau I).

Pour l'ensemble des 329 patients testés, une sensibilisation cutanée immédiate a été observée :

- 64 fois (19 %) pour *Cladosporium* ;
- 28 fois (8 %) pour *Penicillium* ;
- 27 fois (8 %) pour *Alternaria* ;
- 20 fois (6 %) pour *Aspergillus*.

Les réactions cutanées semi-retardées (à 6 heures) ont été plus rares (2,7 %) :

TABLEAU I. – Réactivité cutanée pour l'une au moins des 4 moisissures du mélange MM1 parmi 329 patients testés

MM1 +	49 patients * dont	MM1 –	47 patients * dont	Total
<i>Cladosporium</i>	28	<i>Cladosporium</i>	36	64
<i>Penicillium</i>	18	<i>Penicillium</i>	10	28
<i>Alternaria</i>	20	<i>Alternaria</i>	7	27
<i>Aspergillus</i>	12	<i>Aspergillus</i>	8	20

* Neuf patients avec test cutané positif à MM1 n'ont de sensibilité cutanée pour aucune des 4 moisissures testées séparément.

TABLEAU II. – Caractéristiques des patients avec sensibilité cutanée pour les moisissures. Comparaison par test du chi-deux avec les caractéristiques des autres patients testés au cours de l'étude (voir Résultats)

MM1 +	Saison 19/49***	Age < 30 ans 32/49***	Ancienneté < 5 ans 26/49
<i>Cladosporium</i>	17/64	38/64***	28/64
<i>Penicillium</i>	12/28***	14/28	15/28
<i>Alternaria</i>	10/27*	20/27***	18/27
<i>Aspergillus</i>	5/20	10/20	9/20
Total patients testés	61/329	123/329	167/329

MM1 = mélange moisissure n° 1 ; Répartition significativement différente du reste de la population testée, selon le test de chi-deux

* : p < 0,05 ; ** : p < 0,01 ; *** : p < 0,001.

– dans huit cas, la positivité avec MM1 s'est accompagnée d'un test positif pour :

+ les 4 moisissures testées séparément dans trois cas ;

+ *Alternaria* dans deux cas ;

+ *Penicillium* dans un cas ;

tandis qu'aucune sensibilité pour une moisissure isolée n'a été retrouvée à 6 heures dans les deux derniers cas.

– dans un autre cas en revanche, le test est positif pour *Aspergillus* mais négatif pour MM1.

Une réaction retardée a été constatée chez 16 patients (4,8 %) :

– dans 9 cas, la positivité avec MM1 s'est accompagnée d'un test positif pour :

+ les 4 moisissures séparées dans 3 cas ;

+ *Alternaria* dans un cas ;

+ à la fois pour *Alternaria* et *Aspergillus* dans un cas ;

tandis qu'aucune sensibilité pour une moisissure isolée n'a été retrouvée à 24 heures dans les quatre derniers cas.

– dans sept cas avec négativité du test MM1, le test isolé est positif pour :

+ *Aspergillus* dans quatre cas ;

+ *Alternaria* dans deux cas ;

+ à la fois *Aspergillus* et *Alternaria* dans le dernier cas.

Par ailleurs, l'étude des caractéristiques des patients avec réponse cutanée immédiate pour MM1 montre une fréquence significativement élevée de pathologie saisonnière (19/49 versus 42/280, chi-deux = 14,33, p < 0,001). Un résultat similaire émerge aussi chez les patients avec test cutané positif pour *Alternaria* (10/27 versus 51/302, chi-deux = 5,40, p < 0,05 et 20/27 versus 113/302, chi-deux = 15,55, p < 0,001, respectivement tableau II). A l'opposé, ces particularités sont inconstantes lors de la sensibilisation aux autres moisissures : l'âge jeune est associé à la réactivité à *Cladosporium* (38/64 versus 85/265, chi-deux = 16,26, p < 0,001) et le caractère saisonnier à celle pour *Penicillium* (12/28 versus 49/301, chi-deux = 10,92, p < 0,001 tableau II).

DISCUSSION

Cette étude multicentrique réalisée en région parisienne a mis en évidence une sensibilisation cutanée pour l'une des quatre moisissures du premier groupe chez plus de 25 p. cent des patients venus consulter en allergologie. Le test réalisé avec le mélange des quatre moisissures est positif dans moins de 15 p. cent de ces cas. Aussi, sa pratique apparaît-elle critiquable d'autant plus qu'il est très souvent négatif lorsqu'est présente une sensibilisation pour l'une des quatre moisissures. Il est, de plus, neuf fois positif sans qu'il y ait réactivité cutanée pour l'un des composants de ce groupe. Nous pensons donc préférable d'utiliser d'emblée les extraits de moisissures isolées, qui sont assez souvent capables de provoquer une réactivité cutanée dans cette série : de 6 à 19 p. cent, des tests, selon la moisissure. Cette fréquence incite, comme le proposent certains d'entre nous, à exiger un critère de positivité plus sévère, telle une papule égale ou supérieure à 10 mm à 20 minutes. Avec ce critère plus rigoureux, seuls 6,4 p. cent des patients ont un test positif pour MM1 et 7 p. cent pour *Cladosporium*. Dans le même but, on pourrait utiliser des extraits plus dilués, par exemple au 1/10 000^e, sans nécessairement choisir une même concentration pour toutes les moisissures.

Quels que soient les critères choisis, cette relative fréquence de sensibilisation cutanée incite à penser que certaines particularités de notre région pourraient jouer un rôle favorisant tel la proximité des boucles de la Seine et son habitat humide aux alentours.

On est conduit également à s'interroger sur la signification d'une si fréquente réactivité cutanée. Le rôle pathogénique de ces moisissures ne peut être a priori exclu et devrait être plus souvent recherché que n'y incitent les rares cas de la littérature avec hypersensibilité démontrée. En outre,

la fréquence significativement plus élevée de tests positifs chez les patients de moins de 30 ans et chez ceux présentant une pathologie saisonnière incite à rechercher plus particulièrement dans ces groupes de patients une sensibilité pour les moisissures. Enfin notre étude montre par ailleurs la possibilité de rares réactions cutanées semi-retardées ou retardées d'interprétation difficile et suggère l'existence d'autres types d'hypersensibilité concomitante pour ces moisissures.

L'humidité de l'habitat augmente la fréquence et la gravité des signes respiratoires [2, 24, 1, 6]. Une corrélation a pu être établie avec la quantité des moisissures de l'environnement [6, 3, 18, 13, 21, 9]. Celle-ci diffère d'un étage à l'autre pour un même immeuble [3]. En outre, en dehors de la mise en contact possible par voie respiratoire, il faut souligner la possibilité d'ingestion de moisissures contenues dans certains aliments, en particulier diverses épices [5, 4]. De fait, Mullins a montré l'existence de spores dans 88 p. cent des crachats et dans 83 p. cent des poumons de ses patients [14]. Dans notre étude, la découverte de 25 p. cent de sensibilisation pour ces quatre moisissures rejoint cette notion de fréquence. Un chiffre proche du nôtre a été avancé par Natali pour la sensibilisation à *Alternaria* [15]. A l'exemple des infections respiratoires récidivantes, ces moisissures pourraient entraîner une inflammation chronique des voies respiratoires et favoriser la survenue d'une hypersensibilité, éventuellement pour un autre antigène « opportuniste ». Quoi qu'il en soit, la recherche d'une sensibilité pour les moisissures, en particulier pour *Cladosporium*, *Penicillium* et *Alternaria* nous paraît utile lors des accès aigus d'asthme contrairement à une démarche diagnostique récemment proposée [19].

Nos moyens diagnostiques sont encore faibles en raison de la relative pauvreté des spores par

rapport au mycélium dans nos extraits allergéniques. L'utilisation d'extraits fabriqués à partir d'espèces fongiques présentes au domicile du patient pourrait se révéler plus performante, comme cela a été rapporté au Canada [23]. Les tests in vitro sont également peu sensibles, même si le RAST apparaît plus fiable pour Licorish que les tests cellulaires [9]. De meilleures connaissances sur la nature même des déterminants antigéniques responsables de la réaction à IgE se font heureusement jour grâce à l'utilisation des techniques d'immuno-empreintes [16, 7, 12, 22, 20]. Elles devraient permettre dans les années à venir la fabrication d'extraits de meilleure qualité pour les tests cutanés et les tests in vitro.

CONCLUSION

– Notre étude multicentrique réalisée en région parisienne a montré chez les patients consultant en allergologie pour un motif nécessitant la réalisation de tests cutanés, une fréquence de 25 p. cent de réactivité cutanée pour l'une au moins des quatre moisissures atmosphériques suivantes : *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* ou *Aspergillus*.

– Les résultats obtenus avec le mélange de ces moisissures nous conduisent à abandonner cet extrait tant les discordances sont importantes.

– Nos résultats incitent à rechercher dans notre région une sensibilité cutanée pour ces moisissures chez les sujets jeunes avec manifestations saisonnières venant consulter en allergologie avant de préciser, en cas de réactivité cutanée, leur rôle pathogénique éventuel.

RÉFÉRENCES

1. Bouhey M. – Allergie aux moisissures atmosphériques : approches clinique, écologique et biologique. Thèse, Paris, 1980.
2. Brunekreef B., Dockery D.W., Speizer F.E., Ware J.H., Spengler J.H., Ferris B.G. – Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, 1363-1367.
3. Burge H. – Bioaerosols. Prevalence and health effects in the indoor environment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 687-701.
4. Eccles N.K., Scott G.M. – *Aspergillus* in pepper. *Lancet*, 1992, 339, 618.
5. Gumowski P.L., Latge J.P., Debeaupuis J.P., Grange F., Girard J.P. – Levures et moisissures digestives et allergie. *Med et Hyg.*, 1989, 47, 1976-1986.
6. Herman D., Malet R. – Les risques allergiques dus aux moisissures de l'habitat. *Communication Société Française d'Allergologie*. Clermont-Ferrand Juin 1991.
7. Kroutil L.A., Busch R.K. – Detection of *Alternaria* allergens by western blotting. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 170-176.
8. Lelong M., Henard J., Thelliez P., Cousin M.O. – L'allergie à *Cladosporium* chez l'enfant : 17 patients étudiés avec tests de provocation respiratoire positifs. *Rev. fr. Allergol.*, 1990, 30, 257.
9. Licorish K., Novey H.S., Kozak P., Fairshier R.D., Wilson A.F. – Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 819-825.
10. Mallea M. – Contribution à la connaissance de la flore aéromycologique de Marseille en milieux urbain, domestique et hospitalier. Thèse d'état. Aix-Marseille III, 1980.
11. Mallea M., Charpin J. – Moisissures in Allergologie. In : Charpin J., Vervloet D., Paris, Flammarion, 1992.
12. Miles R.M., Parker J.L., Jones R.T., Dahler M.J.E., Yunginger J.W. – Studies on *Alternaria* allergens. IV Biologic activity of a purified *Alternaria* fraction (Alt-I). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 36-39.
13. Mullins J., Harvey R., Seaton A. – Sources and incidence of airborne *Aspergillus fumigatus*. *Clin. Allergy*, 1976, 6, 209-217.
14. Mullins J., Seaton A. – Fungal spores in lung and sputum. *Clin. Allergy*, 1978, 8, 525-533.
15. Natali F., Heyraud J.D., Marotel C., Allard P. – Sensibilisation à *Alternaria*. *Rev. fr. Allergol.*, 1989, 29, 152-153.
16. Nusslein H.G., Zimmermann T., Baum M., Fuchs C., Kolbe K., Kalten J.R. – Improved in vitro diagnosis of allergy to *Alternaria tenuis* and *Cladosporium herbarum*. *Allergy*, 1987, 42, 414-422.

17. O'Hollaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P., Somres M.J., O'Connell E.J., Ballard D.J., Sachs M.I. – Exposure to an aero-allergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 359-363.
18. Platt S.D., Martin C.J., Hunt S.M., Lewis C.W. – Damp housing, mould growth and symptomatic heath state. *Br. Med. J.*, 1989, 298, 1673-1678.
19. Pollart S.M., Chapman M.D., Fiocco G.P., Rose G., Platts-Mills A.E. – Epidemiology of acute asthma : IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 875-882.
20. Samuelson H., Kalsson-Borga A., Paulsen B.S., Wold J.K., Rolfsen W. – Purification of a 20 kD allergen from *Aspergillus fumigatus*. *Allergy*, 1991, 46, 115-124.
21. Seaton A., Robertson M.D. – *Aspergillus*, Asthma and *Amoebae*. *Lancet* 1989, 1, 893-894.
22. Shen H.D., Choo K.B., Wang S.R., Lin W.L., Chang Z.N., Han S.H. – Immunoblot analysis of components of *Penicillium notatum* recognized by human IgE antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 802-807.
23. Tarlo S.M., Fradkin A., Tobin R.S. – Skin testing with extracts of fungal species derived from the homes of allergy clinic patients in Toronto, Canada. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 45-52.
24. Waegemaekers M., Van Wageningen N., Brunekreef B., Boleij S.M. – Respiratory symptoms in damp homes. *Allergy*, 1989, 44, 192-198.

