

Désensibilisation à *Alternaria* et autres moisissures

H. DHIVERT-DONNADIEU, J. BOUSQUET, F.B. MICHEL

RÉSUMÉ

L'allergie aux moisissures est connue depuis plusieurs décades. La possibilité d'envisager un traitement étiologiques de ces allergies est progressivement devenue possible. L'étude des moisissures contenues dans l'atmosphère est la première démarche à faire pour démontrer la présence de l'agent responsable. Le problème de la qualité des extraits allergéniques est le second point à envisager. Il n'existe que peu d'extraits standardisés: *Alternaria* et *Cladosporium* qui sont cependant des moisissures fréquemment en cause. Les résultats des quelques études contrôlées avec ces deux allergènes, montrent l'efficacité de la désensibilisation.

MOTS-CLÉS: Désensibilisation – *Alternaria* – *Cladosporium* – Extraits standardisés – Efficacité.

SUMMARY

Desensitization to *Alternaria* and other moulds. – Allergy to moulds has been known for several decades. An aetiological approach to the treatment of these allergies is becoming increasingly feasible. The study of moulds present in the atmosphere is the first approach to demonstration of the presence of the aetiological agent. The problem of the quality of allergenic extracts also needs to be considered. Few standardized extracts are available, for *Alternaria* and *Cladosporium*, although these moulds are frequently responsible. The results of several controlled trials with these two allergens demonstrate the efficacy of desensitization.

KEY-WORDS: Immunotherapy – *Alternaria* – *Cladosporium* – Standardized extracts – Efficacy.

James Bolton en 1670 émit, un des premiers, l'idée qu'il pouvait exister une relation de cause à effet entre des spores fongiques et des troubles respiratoires. Ce travail inaugure ce qui peu à peu sera accepté comme une évidence: le rôle des moisissures dans «l'allergie» puis l'existence de manifestations respiratoires IgE médiées dues à ces moisissures. Cette reconnaissance a permis de pouvoir envisager, beaucoup plus tard et dans certaines conditions, le traitement spécifique de ces allergies: la désensibilisation [22].

Le rôle des moisissures

Il doit être démontré. Il existe, déclaraient successivement Kaarik en 1983 et Latgé en 1990, environ 200 000 espèces de moisissures identifiées dans notre environnement: dans l'eau, dans l'air, sur les plantes et la nourriture et à l'intérieur de nos habitations. Actuellement nous utilisons pour les tests cutanés et biologiques à la recherche d'une allergie à une moisissure au mieux 10 à 15 extraits allergéniques.

Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU, 371, av. du Doyen G. Giraud, MONTPELLIER CEDEX 5.

Correspondance et tirés à part: Dr H. Dhivert-Donnadieu, adresse ci-dessus.

DHIVERT-DONNADIEU H., BOUSQUET J., MICHEL F.B. – Désensibilisation à *Alternaria* et autres moisissures. **Rev. fr. Allergol.**, 1998, **38** (4), 363-366.

Les plus étudiées sont, dans le groupe des Phycomycètes (*Rhizopus*, *Mucor*), des Ascomycètes (*Saccharomyces*), des Basidiomycètes, et dans le groupe des Deuteromycètes (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Helminthosporium*, *Trichophyton*, *Botrytis*) [19].

D'autre part, les moisissures que l'on retrouve à l'intérieur des maisons et les moisissures de l'extérieur ne sont pas forcément identiques.

On doit suspecter la participation d'une moisissure atmosphérique dans la genèse d'un asthme ou d'une rhinite, si l'on trouve un profil saisonnier et/ou perannuel (calendrier fungique) [8] et si la moisissure est quantitativement importante dans l'atmosphère [15].

De même, si l'on suspecte une moisissure d'intérieur, l'habitat sera examiné et la moisissure identifiée soit directement soit après mise en culture. Dans tous les cas ou cela sera possible une éviction soigneuse sera proposée en première intention.

Dans les deux cas, avant de poser une indication de désensibilisation, on doit absolument :

- prouver que la moisissure antigénique est présente dans l'environnement [15], qu'elle existe à des doses suffisantes et nécessaires, pour faire apparaître les signes cliniques chez les personnes sensibilisées. Nolard [19] situe cette dose aux environs de 500 spores d'*Alternaria* par mètre cube d'air; pour *Cladosporium* le seuil est estimé à 3000 spores/mètre cube ;

- démontrer la présence d'IgE dirigées contre cette moisissure [14, 17] ;

- vérifier la qualité des extraits allergéniques disponibles [4] et la démonstration de l'efficacité de cette désensibilisation dans la littérature, par exemple : par des tests de provocation ou de réexposition [3].

Prévalence des spores dans l'environnement

La prévalence des spores dans l'environnement est mesurée à l'aide d'appareils qui piègent les spores de différentes tailles. Parmi les plus utilisés on trouve l'appareil de Burkhardt, l'appareil de Hirst, le Rotorod, l'appareil d'Anderson et les plaques et/ou les filtres.

- Salvaggio dans la région de la Nouvelle-Orléans trouve une prédominance des Basidiospores en ce qui concerne les grosses spores (c'est-à-dire $> 20 \mu$) et d'*Alternaria* et *Cladosporium* pour les petites spores (de 6 à 10μ).

- Beaumont aux Pays-Bas rapporte dans une étude effectuée de 1981 à 1983 que 75 % des

spores sont respectivement : *Cladosporium*, *Botrytis* des levures, *Penicillium*, des Basidiospores, *Aspergillus* et *Alternaria*.

- Hasnain en Nouvelle-Zélande trouve une prévalence des Basidiospores et ensuite de fortes concentrations de *Cladosporium* et d'*Alternaria*.

- Street et Hamburger en Californie en 1973 et 1974 trouvent une prévalence du taux des spores de *Cladosporium* puis des Basidiospores et, dans l'ordre décroissant d'*Alternaria*, d'*Aspergillus* et de *Penicillium*.

- Collins-Williams à Toronto retrouve le même profil.

- Al-Doory en 1977 à Washington retrouve dans l'ordre de fréquence : *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* et *Aspergillus*.

S'il n'existe pas à proprement parler de saison des moisissures par analogie à la saison des pollens, les pics de productions des spores dans l'atmosphère se situent à la fin du printemps, l'été et au début de l'automne « recouvrant » ainsi la saison des pollens [13]. Dans d'autres pays, il existe aussi des moisissures perannuelles.

En Belgique, Nolard met en évidence le rôle dominant de *Cladosporium* pendant une période d'étude de 10 ans. La moisissure *Alternaria* représente 3 % des spores fungiques [19].

Enfin en Europe du Nord, dans les pays Scandinaves, le rôle prépondérant de *Cladosporium* est reconnu comme l'ont bien montré les travaux de Mallin.

Les mêmes études ont été faites à Briançon et à Nice : les taux d'*Alternaria* y sont beaucoup plus bas et même quasiment nuls à Briançon.

Dans la Région Languedoc-Roussillon une étude effectuée en 1983 a montré qu'il existait bien, en rapport avec une présence prédominante des spores d'*Alternaria* dans notre région, une sensibilisation clinique et biologique à cet allergène.

De même en Italie, la moisissure *Alternaria* semble prédominante [5].

Récemment l'importance de grandes quantités d'*Alternaria* dans l'atmosphère a été décrite comme facteur déclenchant d'attaques d'asthme en Arizona donc en zone sèche [10].

La connaissance des moisissures présentes dans l'environnement de nos patients est essentielle pour évoquer un lien de cause à effet entre symptômes et allergène fungique.

Problème de la production et de l'utilisation des extraits standardisés pour le diagnostic et le traitement de désensibilisation

Il existe peu d'extraits standardisés de moisissures utilisables par les allergistes.

En effet, il existe des discordances entre les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques qui peuvent être dues au couplage en phase solide du matériel fongique. Cette particularité a été mise en évidence dès 1980 par Yunginger à propos des extraits d'*Alternaria* et par Aas à propos des extraits de *Cladosporium herbarum* ou la sensibilité variait de 15 à 65 % suivant l'extrait commercial étudié. Ces constatations suggèrent que seuls des extraits standardisés contenant un nombre suffisant de déterminants antigéniques doivent être utilisés pour les tests [13].

D'autre part il existe des variations propres à la moisissure qui est capable de se modifier rapidement en fonction du milieu de culture.

Les méthodes d'extraction des moisissures cherchent à purifier et à retrouver les protéines, ce choix oblige à une perte importante d'allergènes hydrocarbonés [4].

Les extraits fongiques sont très sensibles aux enzymes qui entraînent des dégradations de l'allergène. La conservation des extraits pour tests cutanés dans la glycérine à température constante aux environs de +4° et l'utilisation d'extraits lyophilisés reconstitués au dernier moment, minimisent les risques.

Certaines moisissures produisent des toxines [8]. Ces produits immunosuppresseurs et/ou cancérogènes sont en général liposolubles et de faible poids moléculaire et sont éliminés par dialyse.

Une part de la solution de ces problèmes a été trouvée par l'identification de l'allergène majeur de certaines moisissures. Ainsi pour *Alternaria alternata* l'allergène majeur est le Alt a I [23], pour *Cladosporium herbarum* : Cla h 3, Cla h 5, Cla h 6.

L'introduction de la biologie moléculaire dans la recherche allergologique a permis de cloner des séquences de DNA de nombreux allergènes. Deux allergènes majeurs d'*Alternaria alternata* et d'*Aspergillus fumigatus* ont été clonés et étudiés. Pour *Alternaria* plusieurs allergènes mineurs comme l'énolase, la protéine ribosomale P2, l'alcool déshydrogénase et des homologues des protéines du choc thermique, ont également été clonés. Ils participeraient à l'allergénicité croisée entre les différentes espèces de moisissures et aussi avec la levure *Saccharomyces cerevisiae* [6, 7].

Ces allergènes recombinants ne sont utilisables, pour l'instant, que pour le diagnostic.

La qualité des allergènes dont nous disposons actuellement a permis d'envisager une réelle possibilité de désensibilisation spécifique chez nos malades porteurs d'asthme et/ou de rhinite allergique aux moisissures.

Résultats des différents travaux sur la désensibilisation aux moisissures

Les études contrôlées avec des extraits partiellement standardisés, sont rares et concernent *Alternaria* et *Cladosporium*. Suivant les équipes les critères d'inclusion varient.

Si l'on considère les critères majeurs et essentiels: étude en double-aveugle avec groupe contrôle, relation entre les pics fongiques et les symptômes, test de provocation nasal et/ou bronchique positif, tests cutanés et biologiques effectués avec le même extrait standardisé qui est ensuite utilisé pour la désensibilisation spécifique [2], peu d'études sont probantes.

- Pour *Cladosporium*: les études de Malling et coll. ont démontré une efficacité de 81 % dans le groupe traité par rapport au groupe placebo mesuré par un score-symptôme [16].

Dreborg dans une étude en double aveugle chez des enfants porteurs d'un asthme et/ou d'une rhinite allergique, toujours avec les mêmes critères de sélection et de contrôle, a montré l'efficacité de la désensibilisation tant sur les critères cliniques que par les tests de provocation avec des réactions très positives [9].

- Pour *Alternaria*, Horst et coll. dans une étude en double aveugle faite sur 24 patients monosensibilisés à *Alternaria* ont démontré l'efficacité de cette thérapeutique. L'extrait standardisé qui a été utilisé pour les tests et la désensibilisation contenait l'allergène majeur et l'antigène B. Le mode de traitement a été la « rush immunothérapie » en 48 h. Cette étude démontre l'efficacité du traitement tant sur l'évaluation des symptômes ($p < 0,005$) que sur les tests de provocation effectués après un an de suivi [11].

Metzgar et coll. ont démontré l'efficacité de la désensibilisation spécifique sur les réactions retardées dans l'asthme [18].

Deux études italiennes récentes sont en faveur de l'efficacité de la désensibilisation spécifique avec *Alternaria* mais ces études ne sont pas contrôlées en double aveugle.

Cantani et coll. ont démontré l'efficacité de la désensibilisation à *Alternaria* dans une étude sur 3 ans. Les résultats positifs à 80 % semblent liés à

la dose cumulative d'allergène injecté. Cette étude était une étude ouverte et l'extrait utilisé était un extrait commercial classique [5].

Bernadis et coll. en 1996 ont publié une étude comparative entre la voie injectable et la voie sublinguale pour la désensibilisation spécifique à *Alternaria*. Ils constatent une efficacité de ces deux méthodes, contrôlée par le test de provocation nasal. Les résultats seraient plutôt en faveur de la voie sublinguale [1].

Les effets secondaires

Dans toutes les études citées, les effets secondaires sont minimes pour *Alternaria*, même dans la désensibilisation rapide type «rush», mais plus importants pour *Cladosporium* [9]. Par contre, dans notre expérience, dans les désensibilisations par la méthode «rush» pour les acariens, des réactions générales et locorégionales ont été notées [2].

Cette excellente tolérance est remise en question par un travail de Østergaard en 1986 [20].

Dans le cas de 6 enfants en traitement d'entretien depuis plusieurs mois à qui on a injecté des doses préalablement tolérées, des réactions anaphylactiques sévères sont apparues.

CONCLUSION

La sensibilisation aux moisissures atmosphériques est une réalité. Cette sensibilisation doit toujours être recherchée avec méthode, en comparant les calendriers fungiques et les périodes de symptômes. Alors le diagnostic peut être évoqué devant la corrélation de ces données, de tests cutanés positifs faits avec des extraits de qualité et/ou la présence d'IgE spécifiques dirigées contre la moisissure en cause. Enfin, plus que pour d'autres allergènes, un test de provocation nasal et/ou bronchique devra être fait. Dans ces conditions la désensibilisation spécifique pour les moisissures est efficace et, dans notre expérience, remarquablement tolérée. On manque encore d'études contrôlées pour d'autres moisissures qu'*Alternaria* et *Cladosporium*.

RÉFÉRENCES

- Bernadis P., Agnoletto M., Puccinelli P., Parmiani S., Pozzan M. – Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1996, 6, 1, 55-62.
- Bousquet J., Hejjiaoui A., Dhivert H., Clauzel A.M., Michel F.B. – Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. III Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 797-801.
- Bousquet J., Michel F.B. – Specific immunotherapy in asthma. *Allergy Proc.*, 1994, 15, 6, 329-333.
- Bush R.K. – Fungal extracts in clinical practice. *Allergy Proc.*, 1993, 14, 6, 385-390.
- Cantani A., Businco E., Maglio A. – *Alternaria* allergy : a three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol. Immunopathol.*, 1988, 16, 1, 1-4.
- Deville P. – Le répertoire des allergènes recombinants. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (8), 1083-1092.
- De Vouge M.W., Thaker A., Curran I.H.A., Zang L., Muradia G., Rode H., Vijay H.M. – Isolation and expression of cDNA clone encoding an *Alternaria alternata* AltI subunit. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 11, 285-295.
- Dhillon M. – Current status of mold immunotherapy. *Ann. Allergy*, 1991, 66, 5, 385-392.
- Dreborg S., Agrell B., Foucard T., Kjellman N.I., Koivikko A., Nilsson S. – A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy*, 1986, 41, 2, 131-140.
- Halonon 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. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1356-1361.
- Horst M., Hejjiaoui A., Horst V., Michel F.B., Bousquet J. – Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with standardized *Alternaria* extract. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 2, 460-472.
- Karlsson R., Agrell B., Dreborg S., Foucard T., Kjellman N.I.M., Koivikko A., Einarsson R. – A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. *Allergy*, 1986, 41, 141-150.
- Malling H.J., Agrell B., Croner S., Dreborg S., Foucard T., Kjellman M., Koivikko A., Roth A., Weeke B. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. I. Screening for mould allergy. *Allergy*, 1985, 40, 2, 108-114.
- Malling H.J. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. II Reproducibility and relationship between skin sensitivity estimated by end-point titration and histamine equivalent reaction using skin prick test and intradermal test. *Allergy*, 1985, 40, 5, 354-362.
- Malling H.J. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore count and diagnostic tests. *Allergy*, 1986, 41, 5, 342-350.
- Malling H.J., Dreborg S., Weeke B. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy*, 1986, 41, 507-519.
- Malling H.J. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VIII Qualitative and quantitative estimation of IgE in immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy*, 1988, 43, 228-238.
- Metzgar W.J., Donnelly B.A., Richardson H.B. – Modification of late asthmatic responses (LAR) during immunotherapy for *Alternaria* -induced asthma (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 119.
- Nolard N. – Moulds and respiratory allergies - Expressions n° 5 1997, 7-9.
- Østergaard P.A., Kaad P.H., Kristensen T. – A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy*, 1986, 41, 8, 588-593.
- Reed CE. – What we do and do not know about mold allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 6, 773-775.
- Salvaggio J.E., Burge H.A., Chapman A. – Emerging concept in mold allergy : what is the role of immunotherapy ? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 271-222.
- Vijay H.M., Young N.M., Curran I.H., Copeland D.F., Berstein I.L., – A major antigen of *Alternaria alternata* with potential for safe and effective immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 4, 8826-8828.