

Profil de sensibilisation des patients désensibilisés à la poussière de maison. Indications pour réorienter l'immunothérapie.

M. De FEYTAUD¹, V. ETIENNE², F. SUARD-BOIX³, G. MICHEL⁴,
J.C. ROCHE⁵, C. VAST⁶, A. LANG⁷, J. CHEHOWAH⁸, M.F. BUSY⁹, L. GUILLOUX¹⁰,
F. LEYNADIER¹¹, A. DIDIERLAURENT¹², R. FADEL¹², C. ANDRE¹²

RÉSUMÉ

L'utilisation de la poussière de maison en tant qu'allergène à usage diagnostique et thérapeutique n'est plus recommandée par l'Agence du Médicament. Dans le but de déterminer le profil de sensibilisation aux pneumallergènes constitutifs de la poussière de maison, nous avons réalisé une étude prospective ouverte, multicentrique, chez 245 patients en cours de désensibilisation depuis moins de 5 ans par des extraits allergéniques contenant des proportions variables de poussière de maison. Nous avons effectué, en aveugle, des prick-tests avec les extraits allergéniques, codés, suivants: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, acariens de stockage *Tyrophagus*, *Lepidoglyphus*, *Glyciphagus*, chat, chien, blatte germanique, *Cladosporium* et *Alternaria*. Pour chacun des pneumallergènes testés, un dosage d'IgE spécifiques a été réalisé. Deux cent-vingt patients (89,8 %) avaient un test cutané positif (papule > 5 mm) à au moins un pneumallergène. Les fréquences de positivité en tests cutanés se répartissaient, par ordre décroissant, comme suit: *D. Pter* (61,5 %), *D. far* (54 %), chat (19,4 %), *Tyrophagus* (18,2 %), blatte (14,5 %), *Lepidoglyphus* (13 %), chien (12,1 %), *Alternaria* (11,7 %), *Cladosporium* (8 %) et *Glyciphagus* (8 %). Les dosages d'IgE spécifiques étaient positifs pour *D. Pter* (74,2 %), *D. far* (73,8 %), *Tyrophagus* (32,2 %), chat (30,2 %), *Lepidoglyphus* (16,3 %), chien (10,2 %), *Glyciphagus* (9,8 %), *Alternaria* (8,8 %), blatte (7,7 %) et pour *Cladosporium* (1,6 %). En conclusion, cette étude montre que les patients sont principalement sensibilisés à *D. pter* et *D. far* et dans une proportion non négligeable à *Tyrophagus* et au chat. La désensibilisation actuelle par la poussière de maison pourrait donc être réorientée de préférence vers les pneumallergènes les plus fréquents en fonction du contexte clinique.

MOTS-CLÉS: Poussière de maison. – Désensibilisation. – Tests cutanés. – IgE spécifiques.

SUMMARY

Sensitization profile of patients desensitized to house dust. Guidelines for revision of immunotherapy. – The use of house dust as an allergen for diagnostic and therapeutic use is no longer recommended by the Agence du Médicament (French Drug Agency). In order to determine the sensitization profile to the constituent respiratory allergens of house dust, the authors conducted a multicentre open prospective trial in 245 patients undergoing desensitization for less than 5 years by allergen extracts containing variable proportions of house dust. Skin prick-tests were performed under blinded conditions with the following coded allergen extracts: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Tyrophagus*, *Lepidoglyphus*, *Glyciphagus* storage dust mites, cat, dog, German cockroach, *Cladosporium* and *Alternaria*. A specific IgE assay was performed for each respiratory allergen tested. Two hundred and twenty patients (89.8 %) had a positive skin test (papule > 5 mm) to at least one respiratory allergen. Positive skin test frequencies were distributed as follows, in decreasing order: *D. pteronyssinus* (61.5 %), *D. farinae* (54 %), cat (19.4 %), *Tyrophagus* (18.2 %), cockroach (14.5 %), *Lepidoglyphus* (13 %), dog (12.1 %), *Alternaria* (11.7 %), *Cladosporium* (8 %) and *Glyciphagus* (8 %). Specific IgE assays were positive for *D. pteronyssinus* (74.2 %), *D. farinae* (73.8 %), *Tyrophagus* (32.2 %), cat (30.2 %), *Lepidoglyphus* (16.3 %), dog (10.2 %), *Glyciphagus* (9.8 %), *Alternaria* (8.8 %), cockroach (7.7 %) and *Cladosporium* (1.6 %). In conclusion, this study shows that patients are mainly sensitized to *D. pteronyssinus* and *D. farinae* and a considerable proportion are sensitized to *Tyrophagus* and cat. Current desensitization programmes with house dust should therefore preferably be revised to include the most frequent respiratory allergens as a function of the clinical setting.

KEY-WORDS: House dust. – Desensitization. – Skin tests. – Specific IgE.

¹ Langon. ² Bastia. ³ Angers. ⁴ Montigny-Le-Bretonneux.

⁵ Villeneuve S/Lot. ⁶ Limoges. ⁷ Aix-En-Provence. ⁸ Nîmes. ⁹ Paris.

¹⁰ Lyon. ¹¹ Paris. ¹² Stallergènes-Antony.

Tirés à part: Dr R. Fadel, Département Scientifique et Médical, Stallergènes S.A., 6, rue Alexis de Tocqueville, 92183 ANTONY Cedex (France).

Reçu le 28 janvier 1999. Accepté le 14 février 1999.

De FEYTAUD M., ETIENNE V., SUARD-BOIX F., MICHEL G., ROCHE J.C., VAST C., LANG A., CHEHOWAH J., BUSY M.F., GUILLOUX L., LEYNADIER F., DIDIERLAURENT A., FADEL R., ANDRE C. – Profil de sensibilisation des patients désensibilisés à la poussière de maison. Indications pour réorienter l'immunothérapie. *Rev. fr. Allergol.*, 1999, **39** (2), 129-133.

INTRODUCTION

La poussière de maison (PM) est une « mosaïque antigénique » du fait de sa composition hétérogène en allergènes d'acariens, de moisissures, de blatte, de phanères animaux, voire de pollens [1, 2, 3, 4, 5]. Cette richesse allergénique en a fait pendant longtemps « l'allergène de référence » dans la panoplie de l'allergologue puisqu'elle lui permettait, avec un seul test, un « dépistage » très étendu de l'allergie. La variabilité antigénique de la PM rend impossible sa standardisation et de ce fait ne permet pas de garantir la reproductibilité de qualité nécessaire au diagnostic et surtout à l'immunothérapie spécifique [6]. De plus, et malgré une utilisation à très large échelle, la désensibilisation « spécifique » par la PM n'a pas fait la preuve de son efficacité par des études contrôlées. Cet état de fait a conduit, il y a quelques années, les instances académiques allergologiques internationales à préconiser la suppression de la PM [7] entraînant une diminution considérable de son utilisation dans certains pays. Pour les mêmes raisons, en France, une recommandation de l'Agence du Médicament (Octobre 1996) interdit dès le mois de Janvier 1999 l'utilisation des extraits de PM, sauf si des travaux toxico-pharmacologiques et cliniques recevables en démontraient la sécurité et l'efficacité. A ce jour, cependant, nombre de patients sont en cours de désensibilisation par des extraits contenant de la PM et ces traitements devront être, soit arrêtés, soit modifiés. Le but de cette étude est de déterminer par tests cutanés et dosages des IgE spécifiques, chez des patients en cours de désensibilisation par des extraits de PM, le profil de sensibilisation aux pneumallergènes constitutifs de la PM afin de réorienter le traitement vers une ou des spécificités allergéniques mieux définies et si possible standardisées.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Patients

Dans cette étude prospective multicentrique, 245 patients, âgés de 7 à 60 ans, ont été inclus dans 9 centres entre, Décembre 1997 et Avril 1998. Tous les patients présentaient des manifestations allergiques respiratoires aux pneumallergènes et étaient en cours de désensibilisation spécifique, depuis moins de 5 ans, par des extraits allergéniques conte-

nant de la PM. Le jour des tests cutanés, les patients devaient avoir préalablement arrêté la prise d'antihistaminiques selon un délai variable en fonction de la nature de ceux-ci. Ont été exclus de l'étude les patients présentant un dermographisme important ou des lésions cutanées incompatibles avec la réalisation de prick-tests. Tous les patients ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude. Cette étude a été approuvée par le CCPPRB du CHU Paris-Hôtel-Dieu.

Tests cutanés

Les tests cutanés ont été réalisés en prick-tests à l'aide d'une Stallerpoint® (Stallergènes S.A., Antony) sur la face antérieure des avant-bras. Les allergènes testés comprenaient les extraits commerciaux (Stallergènes S.A., Antony) suivants: *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.pter*), *Dermatophagoides farinae* (*D.far*), *Tyrophagus*, *Glyciphagus*, *Lepidoglyphus*, chat, chien, blatte (*Blattella germanica*), *Alternaria*, *Cladosporium*. Les solutions allergéniques étaient codées (solution N° 1 à N° 10) pour une utilisation en aveugle par l'investigateur. Les solutions contrôles étaient le phosphate de codéine (témoin positif) et le glycéro-salin phénolé (témoin négatif). Le pourtour de la papule était souligné 15 minutes après le test à l'aide d'un marqueur et reporté sur un papier adhésif transparent.

Les critères de mesures des prick sont le diamètre de la papule (critère D1), le diamètre de la papule diminué du diamètre de la papule du témoin négatif (critère D2) et le ratio D1/diamètre de la papule du témoin positif (critère D3). Pour le critère D1, nous avons considéré 2 seuils de positivité (≥ 3 mm et ≥ 5 mm), pour le critère D2 (seuil = 2 mm) et pour D3 (seuil = 0,70). Ces critères ont été adoptés d'après les résultats de Napoly *et al.* [8] permettant d'affirmer l'allergie.

Dosage des IgE spécifiques

Une prise de sang a été réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude et les sérums ont été adressés à deux laboratoires centralisateurs afin d'effectuer les dosages d'IgE spécifiques. Les IgE spécifiques pour *D.pter*, *D.far*, chat, chien, blatte et *Alternaria* ont été dosées par la technique VIDAS Stallergy® (BioMérieux, France); les IgE spécifiques pour *Cladosporium*, *Tyrophagus*, *Lepidoglyphus* et de *Glyciphagus* ont été dosées en CAP system® (Pharmacia & Upjohn). Les dosages étaient considérés comme positif pour un taux $\geq 0,70$ kUI/l (classe 2).

Tableau I. – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.

n		245	
Sexe	H: 108 (44,08 %)		F: 137 (55,9 %)
Age moyen (ans)		27,1 + 7,5	
Asthme		4 (1,6 %)	
Rhinite		75 (30,6 %)	
Asthme + Rhinite		153 (62,4 %)	
Allergie cutanée		13 (5,3 %)	
ITS* injectable		200 (81,6 %)	
ITS sublinguale		45 (18,36 %)	

* Immunothérapie spécifique.

RÉSULTATS

Deux cent quarante cinq patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont indiquées dans le tableau I. Plus de 80 % des patients bénéficiaient d'une immunothérapie par voie injectable par des extraits allergéniques contenant au moins 33 % de PM. L'extrait le plus fréquemment utilisé était composé d'un mélange PM (33 %) + *D.pter* (33 %) + *D.far* (33 %). Deux cent vingt patients (89,8 %) avaient un test cutané positif à au moins un pneumallergène. Cent seize patients (47,3 %) avaient des tests cutanés positifs à 1, 2 ou 3 allergènes alors que cent quatorze (46,5 %) étaient sensibilisés à plus de 3 allergènes. Quinze patients (6,2 %) avaient des tests cutanés négatifs à tous les pneumallergènes testés.

Prenant comme seuil de positivité un diamètre DI $\geq$ 5 mm, l'analyse de la fréquence des tests cutanés positifs aux différents allergènes testés (fig. 1), montre que 61,5 % et 54 % des patients avaient des tests positifs à *D.pter* et à *D.far* respectivement. Ensuite venaient dans l'ordre, le chat (19,4 %), *Tyrophagus* (18,2 %), la blatte (14,5 %), *Lepidoglyphus* (13 %), le chien (12,1 %), *Alternaria* (11,7 %), *Cladosporium* (8 %) et *Glyciphagus* (8 %). Les patients ayant des tests cutanés négatifs à la fois à *D.pter* et à *D.far* représentaient 32,2 % des sujets. Parmi ces patients, 7,3 % avaient des tests cutanés positifs au chat, 10,2 % aux acariens de stockage, 4,9 % au chien, 4,1 % à la blatte, 3,7 % à *Alternaria* et 2 % à *Cladosporium*.

Les fréquences de positivité des dosages d'IgE spécifiques (fig. 2) montrent que les sensibilisations à *D.pter* et à *D.far* sont prédominantes (74,2 % et 73,8 % respectivement). Environ 30 % des patients avaient des IgE spécifiques à *Tyrophagus* (32,2 %) et au chat (30,2 %). Ensuite, par ordre décroissant, les

fréquences de positivité des IgE spécifiques étaient pour *Lepidoglyphus* de 16,3 %, le chien de 10,2 %, *Glyciphagus* de 9,8 %, *Alternaria* de 8,8 %, la blatte de 7,7 %, et enfin pour *Cladosporium*, de 1,6 %. On constate, pour certains allergènes comme le chat, *Tyrophagus*, la blatte, et *Cladosporium* des discordances importantes entre les résultats des tests cutanés et les taux d'IgE spécifiques.

DISCUSSION

Cette étude montre que les acariens domestiques *D.pter* et *D.far* sont prédominants en terme de sensibilisation, chez des patients allergiques à la PM confirmant ce que l'on savait déjà sur le rôle des acariens domestiques dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme [9, 10]. Cependant, les études épidémiologiques les plus récentes s'accordent à démontrer que *D.pter/D.far* ne sont pas les seuls allergènes domestiques représentant un facteur de risque dans l'asthme [11]. Les sensibilisations au chat et au chien observées dans notre étude ne reflètent probablement pas la charge allergénique puisque nous n'avons pas évalué la présence d'animaux au cours de cette enquête. Les fréquences sont inférieures à celles rapportées dans d'autres études, en particulier en Scandinavie où les prévalences sont plus importantes [12, 13]. Les résultats biologiques indiquent une fréquence élevée de sensibilisation à *Tyrophagus* et à un moindre degré à *Lepidoglyphus*. Cette prévalence élevée chez des patients, vivant en zone urbaine et ne présentant pas d'exposition particulière aux acariens de stockage, serait probablement due à des réactivités croisées avec *D.pter/D.far* [14, 15, 16]. Quant aux résultats observés avec les allergènes blatte, *Alternaria* et *Cladosporium*, ils sont en accord avec les données de la littérature sur la prévalence de sensibilisation à ces allergènes [17, 18, 19].

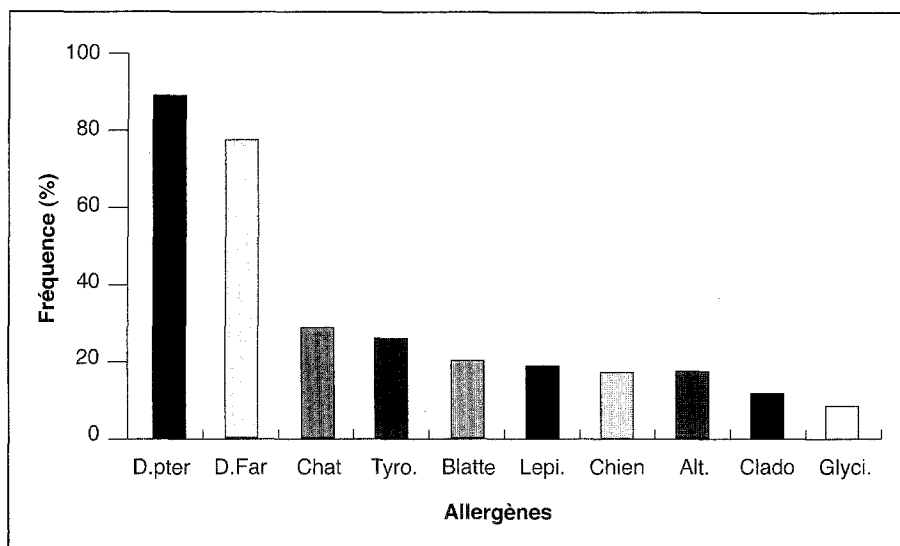


Fig. 1. – Fréquence des tests cutanés positifs (papule ≥ 5 mm) aux 10 pneumallergènes testés chez 245 patients en cours de désensibilisation par la poussière de maison.

D.pter, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D.far*, *Dermatophagoides farinae*;
Tyro., *Tyrophagus putrescentiae*; *Lepi.*, *Lepidoglyphus destructor*;
Glyci., *Glyciphagus domesticus*; *Alt.*, *Alternaria*; *Clado*, *Cladosporium*.

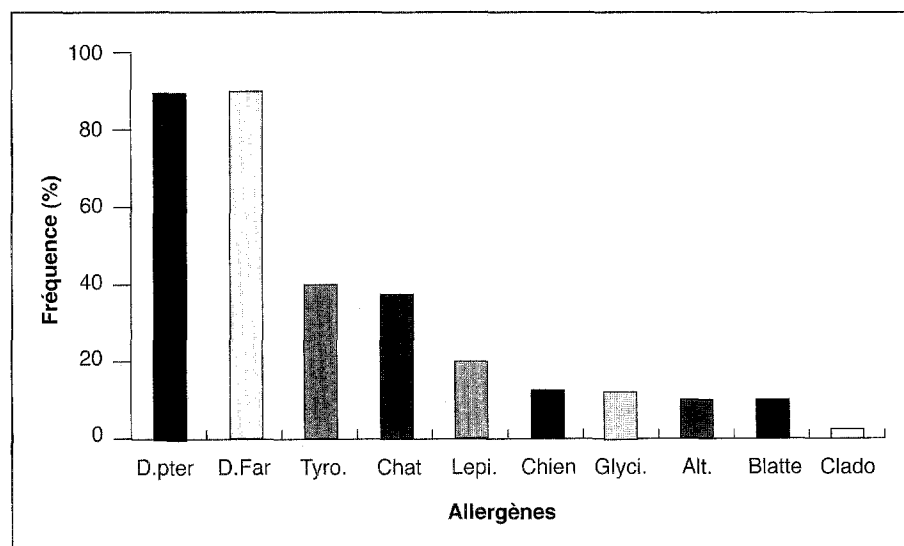


Fig. 2. – Fréquence des dosages d'IgE spécifiques positifs (> 0,70 kUI/l) aux 10 pneumallergènes (n = 245 patients).

D.pter, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D.far*, *Dermatophagoides farinae*;
Tyro., *Tyrophagus putrescentiae*; *Lepi.*, *Lepidoglyphus destructor*;
Glyci., *Glyciphagus domesticus*; *Alt.*, *Alternaria*; *Clado*, *Cladosporium*.

A la lumière des résultats de cette étude, et en guise de recommandation, il serait souhaitable de réévaluer le profil clinique et allergologique (tests cutanés et si nécessaire dosage des IgE spécifiques) des patients en cours de désensibilisation par des extraits contenant de la poussière de mai-

son et en fonction de cette nouvelle enquête, de modifier la désensibilisation selon les modalités suivantes:

– Lorsque le traitement actuel comporte une proportion de poussière de maison < 50 % et une forte proportion d'acariens, le nouveau traite-

ment peut être remplacé par un mélange *D.pter/D.far* avec réduction de moitié ou du tiers du volume injecté.

– Lorsque le traitement actuel est constitué d'une proportion de poussière de maison > 50 % et de peu d'acariens, le nouveau traitement doit débiter avec *D.pter* et ou *D.far* avec réduction de la concentration d'un facteur 10 et début du traitement à 0,1ml.

– Lorsque le bilan allergologique montre une sensibilisation aux acariens associée à une sensibilisation à d'autres pneumallergènes, et si cette sensibilisation est confirmée cliniquement le traitement sera effectué simultanément avec *D.pter/D.far* et avec le ou les autres allergènes (1 injection dans chaque bras), étant entendu que le traitement constitué d'allergènes autres que *D.pter* et/ou *D.far*, sera considéré comme un traitement initial.

Ces recommandations sont édictées dans un souci évident de sécurité lors du changement de traitement et afin de ne pas perdre le bénéfice des traitements en cours.

EN CONCLUSION

Cette étude montre que les patients désensibilisés à la poussière de maison sont principalement sensibilisés à *D.pter* et *D.far*. A l'issue d'une réévaluation clinique et allergologique, la désensibilisation pourrait être réorientée de préférence vers les acariens et vers d'autres pneumallergènes en fonction de leur incidence clinique.

Remerciements : Mmes Nathalie Berjont et Martha Willenbücher-Puleo pour leur assistance technique.

RÉFÉRENCES

- Voorhorst R., Spieksma F., Varekamp H., Peupen M.J., Lyklema A.W. – The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. *J. Allergy*, 1967, 39, 325-339.
- Brighton W.D., Topping M.D. – Human dander in house dust allergy. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 577-582.
- Kang B., Sulit N. – A comparative study of skin hypersensitivity to cockroach and house dust antigens. *Ann. Allergy*, 1978, 41, 333-336.
- Guérin B., Hewitt B., Wütrich B. – Poussière de maison. Activité corrélée de trois types d'extraits de poussière par rapport aux extraits d'acariens, fourrure de chat et squames humaines. *Rev. Fr. Allergol.*, 1981, 21, 217-220.
- Aas K. – Horse dander allergens in a house dust mite extract. *Allergy*, 1981, 36, 433-434.
- Aas K., Backman A., Belin L., Weeke B. – Standardization of allergen extracts with appropriate methods. The combined use of skin prick testing and radio-allergosorbent test. *Allergy*, 1978, 33, 130-137.
- Malling H.J., Weeke B. – Immunotherapy. Position Paper. *Allergy*, 1993, 48, Suppl. 14.
- Napoly C., Leveau C., Brunet D., Paupe J., Scheinmann P. – Critères de mesure et seuil de positivité du prick-test à *Dermatophagoides pteronyssinus* chez l'enfant. *Rev. Fr. Allergol.*, 1992, 32, 180-186.
- Platts-Mills T.A.E., De Weck A. – Dust mite allergens and asthma - a world wide problem. *Bull. WHO*, 1989, 66, 769-780.
- Kueher J., Frischer J., Meiner R., et al. – Mite exposure is a risk factor for the incidence of specific sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 44-52.
- Platts-Mills T.A.E., Vervloet D., Thomas W.R., et al. – Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, N° 6 (Suppl).
- Sears M.R., Hershon G.P., Holdaway M.D., et al. – The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite, and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 419-424.
- Munir A.K.M., Bjorksten B., Einarsson R., et al. – Cat (Fel d 1), dog (Can f 1) and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy*, 1994, 49, 508-516.
- Vidal C., Chomon B., Pérez-Carral C., Gonzalez-Quintela A. – Sensitization to *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Acarus siro* in patients allergic to house dust mites. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 716-718.
- Ebner C., Feldner H., Ebner H., Kraft D. – Sensitization to storage mites in house dust mite allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 347-352.
- Van der Heide S., Niemeijer N.R., Hovenga H., de Monchy G.R., Dubois A.E.J., Kauffman H.F. – Prevalence of sensitization to the storage mites *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Lepidoglyphus destructor* in allergic patients with different degrees of sensitization to the house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy*, 1998, 53, 426-430.
- Rosenstreich D.L., Eggleston P., Kattan M., et al. – Cockroaches in the asthma morbidity of inner-city children. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1356-1363.
- De Blay F., Sanchez J., Hedelin G., et al. – Dust and airborne exposure to allergen derived from cockroach (*Blattella germanica*) in low cost public housing of Strasbourg France. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 107-112.
- 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. *Allergy*, 1997, 52, 711-716.

