

Revue générale

# Peut-on désensibiliser aux acariens lorsque l'on est sensibilisé ou allergique aux crustacés et/ou aux escargots ? Controverse

*Is house dust mite immunotherapy possible in mite-sensitive patients who are also sensitized or have food allergy to shrimp or snails? Controversy*

C. Lutz<sup>a,\*</sup>, C. Mailhol<sup>b</sup>, C. Metz-Favre<sup>a</sup>, F. de Blay<sup>a</sup>, A. Didier<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pôle de pathologie thoracique, université de Strasbourg, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie-allergologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 15 février 2013 ; accepté le 21 mars 2013

Disponible sur Internet le 6 juin 2013

## Résumé

Peut-on désensibiliser aux acariens lorsque l'on est sensibilisé ou allergique aux crustacés et/ou aux escargots ? Il s'agit d'une question que se posent souvent les allergologues avant de désensibiliser aux acariens leurs patients présentant une allergie alimentaire aux crevettes et aux escargots. Nous rapportons dans cet article les différents arguments pour ou contre la désensibilisation aux acariens chez des patients qui présentent une sensibilisation et/ou une allergie alimentaire à la crevette et/ou aux escargots.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Désensibilisation ; Escargot ; Crevette ; Allergie alimentaire

## Abstract

Is house dust mite immunotherapy possible in mite-sensitive patients who are also sensitized or have food allergy to shrimp or snails? This is a question which allergists often ask before they start mite immunotherapy in such patients. In this article, we review the various pro and con arguments relating to mite immunotherapy in these patients.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

**Keywords:** House dust mite immunotherapy; Food allergy; Shrimp; Snails

## 1. Introduction

Des manifestations d'allergie croisée entre acariens et crustacés (mais aussi certains gastéropodes terrestres ou marins) ont été décrites depuis plusieurs années. Les avancées dans la connaissance des allergènes à l'échelon moléculaire permettent de mieux les comprendre mais soulèvent des questions sur le rôle potentiellement délétère de l'immunothérapie spécifique (ITS) aux acariens chez ces patients. Cette question donne lieu à des débats passionnés dans le milieu

allergologique, d'autant plus que certaines manifestations d'allergie alimentaire à l'ingestion de crustacés ou de mollusques peuvent être sévères. Nous nous proposons de vous présenter les arguments en faveur et en défaveur de la désensibilisation aux acariens chez les patients sensibilisés ou allergiques aux crustacés.

## 2. Arguments en faveur de la désensibilisation

*2.1. L'immunothérapie spécifique aux acariens peut-elle induire de nouvelles sensibilisations aux crustacés ?*

Les produits commerciaux utilisés pour la désensibilisation peuvent contenir de nombreux allergènes qu'ils soient mineurs ou majeurs. Or les patients n'ont généralement pas d'IgE

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: frederic.deblay@chru-strasbourg.fr (C. Lutz), didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

spécifiques vis-à-vis de tous les allergènes contenus dans les extraits allergéniques, ce qui pose la question de l'apparition de nouvelles sensibilisations induites par l'immunothérapie.

Cela a pu être démontré pour le pollen de bouleau et de graminées lors de la désensibilisation sous-cutanée. Cependant, la pertinence clinique de ces sensibilisations est mal connue [1–3].

Ce risque a été évoqué également lors de la désensibilisation aux acariens. Van Ree et al. [4] ont mis en évidence une augmentation ou une apparition des IgE spécifiques vis-à-vis de la crevette, de l'escargot et de la tropomyosine d'invertébrés au cours d'une désensibilisation par voie sous-cutanée vis-à-vis des acariens. Dix-sept patients présentant une rhinite et/ou un asthme allergique aux acariens confirmés par des tests cutanés ont bénéficié d'une désensibilisation spécifique aux acariens. Le groupe témoin était composé de 23 patients désensibilisés au pollen de pariétaire. Une augmentation significative des IgE spécifiques d'escargot a été observée 14 à 20 mois après le début de la désensibilisation, de  $7,4 \pm 2,0$  à  $13,9 \pm 3,5$  (en pourcentage de fixation de la radioactivité) ( $p < 0,01$ ). Aucune différence n'est retrouvée dans le groupe témoin. Cependant, l'élévation des IgE spécifiques vis-à-vis des escargots et de la crevette est principalement due à deux patients pour l'escargot et trois pour la crevette (Fig. 1). Par ailleurs, cette augmentation est analysée en intragroupe (avant, après désensibilisation) et non pas par rapport au groupe témoin (désensibilisation à la pariétaire), ce qui enlève une partie de la pertinence des résultats.

Les résultats de van Ree et al. n'ont pas été confirmés dans un travail incluant 134 patients adultes désensibilisés pendant trois ans aux acariens par voie sublinguale par rapport à un groupe témoin de 155 patients désensibilisés aux pollens de graminées [5]. Aucune sensibilisation à la tropomyosine (rPen a 1) n'est apparue après trois ans de désensibilisation dans les deux groupes. Aucune nouvelle sensibilisation cutanée à la crevette n'est apparue dans les deux groupes après trois ans.

Des résultats semblables ont été retrouvés dans un travail prospectif [6] chez 31 patients désensibilisés aux acariens pendant trois ans et 39 témoins ; aucune sensibilisation de novo à la crevette ou à la tropomyosine n'a été observée.

Chez l'enfant [7], une étude italienne s'est intéressée à l'apparition de sensibilisation à l'escargot. Ainsi, sur 183 enfants asthmatiques et/ou rhinitiques allergiques aux acariens, 82 ont bénéficié d'une désensibilisation aux acariens pendant au moins 12 mois et 101 non désensibilisés ont servi de groupe témoin. Aucune nouvelle sensibilisation aux escargots n'a été observée dans le groupe désensibilisation. Cependant, huit enfants du groupe témoin ont vu leurs tests cutanés vis-à-vis des escargots se positiver ( $p < 0,01$ ).

Un effet protecteur de l'immunothérapie vis-à-vis des acariens et l'apparition d'une sensibilisation à la crevette ont même pu être démontrés par Yang et al. [8]. En effet, chez 25 patients désensibilisés par voie sous-cutanée à *Dermaphogoides pteronyssinus*, dix avaient des tests cutanés positifs pour la crevette au début de l'étude. Quatre se sont négativés après un an de désensibilisation. De même, chez neuf patients avec des IgE positives vis-à-vis de la crevette lors de l'inclusion, six sont devenus négatives après un an d'immunothérapie.

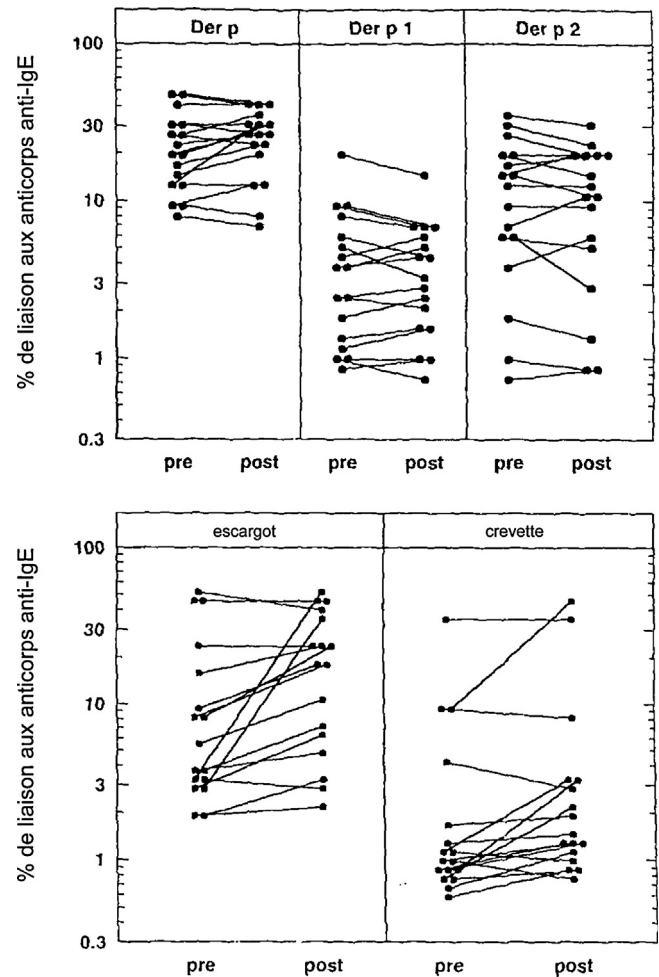


Fig. 1. Principales figures de l'article de Van Ree et al. [4] démontrant l'apparition d'une sensibilisation vis-à-vis des escargots ou des crevettes. Les anticorps anti-IgE vis-à-vis de *D. pteronyssinus* (Der p 1 et 2), des escargots et des crevettes sont mesurés à j0 et 14 à 20 mois après le début de l'immunothérapie spécifique. Les résultats sont exprimés en pourcentage de liaison à l'anticorps anti-IgE.

## 2.2. L'immunothérapie spécifique peut-elle aggraver une allergie alimentaire ?

L'impression clinique d'aggravation de l'allergie alimentaire vis-à-vis de l'escargot induite par une désensibilisation aux acariens est principalement basée sur l'étude de Pajno et al. [9]. En effet, quatre enfants présentaient une allergie alimentaire aux escargots (histoire clinique probante et tests cutanés positifs aux escargots), prouvée par des tests de provocation orale en double insu contre placebo et ont été désensibilisés aux acariens en raison d'un asthme allergique pendant 18 à 25 mois. Deux enfants sur quatre ont vu leur symptomatologie respiratoire s'aggraver après la prise alimentaire d'escargots.

Au contraire, il n'a pas été observé une apparition ou une aggravation des signes cliniques d'allergie aux escargots chez des patients en cours de désensibilisation aux acariens. Deux patients sur 183 ont présenté des symptômes cliniques à type de vomissements, d'asthme et d'urticaire après l'ingestion d'escargots mais ils n'avaient pas été désensibilisés aux

Tableau 1  
Les sources allergéniques de la tropomyosine T [11].

Sources allergéniques	Tropomyosine (T)	Prévalence de la sensibilisation à T (%)	Nombre de patients	Pays	Références
Acariens domestiques	rDer p 10	6,75	5/74	France (Strasbourg)	[22]
	rDer p 10	5,6	4/71	Espagne	[9]
	rDer f 10	3	1/31	Japon	[21]
	nDerf 10	80	25/31	Japon	[21]
	rBlo t 10	29	27/93	Singapour	[6]
Acariens de stockage	rLep d 10	13	18/136	Suède	[24]
Blattes	rBla g 7	16,2	67/37	Corée	[11]
	rPer a 7	41,4	12/29	Espagne	[10]
Silverfish	rLep s 1	21	9/42	Italie	[26]
Chironomides	rChik 10	81	17/21	Corée	[27]
Crevette	rPen a 1	72–100		Chine	[32]
<i>Anisakis simplex</i>	rAni s 3	13	8/62	Espagne	[43]
Escargot ( <i>Helix aspersa</i> )	rHel as 1	18		Espagne	[39]

acariens au préalable et leurs tests cutanés vis-à-vis des escargots sont négatifs [7].

Très peu de données existent sur le rôle aggravant de la désensibilisation aux acariens et dans l'allergie alimentaire à la crevette. Le seul travail publié est l'étude de Rossi et al. [5] qui ne retrouve aucune apparition ou aggravation d'allergie alimentaire à la crevette après désensibilisation aux acariens.

### 2.3. Il existe des variations des concentrations de tropomyosine dans les extraits allergéniques

Des anticorps spécifiques des différents allergènes Der p (Der p 1, 2, 5, 7, 10 et 21) ont été utilisés pour la détection de ces allergènes dans dix différents extraits d'acariens commercialisés. Les résultats ont montré que seuls Der p 1 et 2 étaient présents dans tous les extraits à des concentrations qui variaient fortement (Der p 1 : 6,0 µg/mL–40, 8 µg/mL ; Der p 2 : 1,7 µg/mL–45,0 µg/mL). En prenant quatre allergènes des six recherchés (c'est-à-dire, Der p 5, 7, 10 et 21), sur huit extraits un des quatre n'était jamais retrouvé [10].

Par ailleurs, dans aucune des publications citées précédemment, la concentration exacte en tropomyosine des extraits utilisés lors de la désensibilisation n'était connue. Seules des études où le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de la tropomyosine sur un grand nombre de sérums de patients désensibilisés aux acariens permettraient d'évaluer l'apparition de sensibilisation vis-à-vis de cet allergène.

### 2.4. Il existe d'autres allergènes mais lesquels ?

Le haut degré d'identité de séquence d'acides aminés entre les tropomyosines provenant de différentes espèces, confère à ces molécules une qualité de pan-allergène responsable d'allergies croisées entre les invertébrés [11]. Mais sur sept sérums de patients allergiques aux acariens et aux escargots, sept profils sérologiques d'allergénicité différents ont été retrouvés. Ces réactions allergiques croisées semblent impliquer plus d'un allergène qui restent à définir tels que des

allergènes mineurs thermostables de *D. pteronyssinus*, la tropomyosine et l'hémocyanine [12].

### 2.5. La sensibilisation à la tropomyosine est variable d'une population à l'autre

La prévalence de la sensibilisation à la tropomyosine est variable selon les populations. Elle semble plus importante dans certains groupes où la consommation de fruits de mer ou d'escargots est importante, avec des disparités géographiques notables. Ainsi en Espagne, elle s'élève à 41 % et à 6,7 % à Strasbourg [11] (Tableau 1).

### 2.6. Conclusion

L'origine de la crainte de l'apparition d'une sensibilisation aux crustacés secondaire à une désensibilisation aux acariens est principalement basée sur l'étude de Van Ree et al. [4]. Cependant, celle-ci n'a jamais été confirmée tant chez l'adulte que chez l'enfant, que ce soit dans l'apparition d'une sensibilisation ou de symptômes cliniques vis-à-vis des crustacés.

En raison de l'absence d'argument scientifique, il ne semble pas licite de contre-indiquer une désensibilisation aux acariens chez un adulte ou un enfant qui présenterait une sensibilisation ou une allergie vis-à-vis de la crevette. En revanche, il conviendra d'être plus prudent avec des malades qui décrivent des manifestations cliniques allergiques vis-à-vis des escargots.

## 3. Arguments contre la désensibilisation

### 3.1. L'exposition aux acariens peut induire une sensibilisation aux crustacés

Une sensibilisation aux crustacés et aux escargots a pu être observée chez des sujets sensibilisés aux acariens (18 % de 394 patients, dont 80 % n'avaient jamais reçu d'immunothérapie spécifique aux acariens). Cette sensibilisation était

présente chez des sujets ne consommant pas ces aliments (63 % n'auraient jamais consommé d'escargots) [13].

Dans des régions de forte prévalence d'allergènes d'arthropodes domestiques (blattes et acariens) et où les habitudes alimentaires comportent une consommation habituelle de fruits de mer, des patients allergiques à ces pneumallergènes (asthme et/ou rhinite) sont susceptibles de développer des symptômes (urticaire, angioœdème) lors de la consommation de crevettes et/ou de crabes [14]. Ces symptômes alimentaires apparaissent volontiers de façon retardée par rapport à la symptomatologie respiratoire, suggérant fortement que la sensibilisation aux crustacés est provoquée par l'allergie aux acariens. Cette hypothèse est confortée par les tests d'inhibition des IgE : les RAST aux crevettes, crabes et blattes sont tous significativement inhibés par les extraits d'acariens mais l'inverse n'est pas vrai, la crevette n'inhibe les RAST aux acariens que chez la moitié des patients testés [14].

Une autre étude a constaté des résultats similaires dans une population pratiquant la religion juive de façon stricte, respectant un régime casher et n'ayant donc jamais consommé ni crustacés ni mollusques [15]. Parmi les 914 patients testés en tests cutanés avec un mélange d'allergènes de crustacés et mollusques, neuf patients ont des tests positifs à la crevette. Parmi eux, quatre ont des IgE spécifiques positives de la crevette et trois des IgE spécifiques de la tropomyosine. Tous sont porteurs de rhinite perannuelle et/ou d'asthme.

### 3.2. L'immunothérapie spécifique peut

#### 3.2.1. Induire de nouvelles sensibilisations

Au cours d'immunothérapies spécifiques, des modifications des profils de sensibilisations ont pu être notées.

Des sensibilisations biologiques nouvelles se développent chez des sujets bénéficiant d'une immunothérapie spécifique au pollen de bouleau : en immunoblot, 65 % des patients peuvent acquérir de nouvelles sensibilisations à Bet v 2 et/ou Bet v 4 après un à trois ans de désensibilisation [3].

Une augmentation des taux d'IgE spécifiques de la crevette et des escargots ou même une aggravation des signes cliniques d'allergie aux escargots ont pu être observées chez des patients suivant une désensibilisation aux acariens (alors qu'aucune modification de ce type n'a pu être notée dans le groupe témoin désensibilisé au pollen de pariétaire) [4]. Des sensibilisations de novo à la tropomyosine ont été décrites au cours d'immunothérapies spécifiques réalisées à partir d'extraits d'acariens [4].

#### 3.2.2. Aggraver des symptômes d'allergie alimentaire

Pajno et al. [9] ont constaté que les symptômes présentés à la consommation d'escargots chez quatre enfants allergiques se sont aggravés après immunothérapie spécifique aux acariens. Dans l'étude de Van Ree et al., citée au paragraphe précédent, il a été également observé une aggravation des signes cliniques d'allergie aux escargots chez des patients en cours de désensibilisation aux acariens [4].

Cependant, une étude prospective récente n'a pas permis de confirmer ces données [5]. Des *case-report* rapportent même

l'effet contraire avec une amélioration de l'allergie à la crevette et du seuil de déclenchement des symptômes au cours du test de réintroduction alimentaire [16]. Les auteurs évoquent le lien dose-dépendant entre la quantité de tropomyosine administrée dans l'extrait et l'amélioration de l'allergie alimentaire. Parmi les 134 patients désensibilisés aux acariens, aucun n'était sensibilisé à la tropomyosine de la crevette avant le début du traitement. Il n'a pas été observé de néo-sensibilisation à la tropomyosine après trois ans de désensibilisation aux acariens, mais l'effectif de cette étude reste faible, ne permettant de détecter un évènement qui reste probablement rare. Par ailleurs, l'apparition de sensibilisation à d'autres allergènes potentiellement croissants n'a pas été recherchée dans ce travail.

## 4. Conclusion

Les acariens et les crustacés ont des allergènes communs. Certains de ces allergènes sont impliqués dans des manifestations cliniques d'allergie croisée, en particulier la tropomyosine qui est associée à un risque de sévérité des réactions d'allergie alimentaire.

Les extraits utilisés actuellement pour l'immunothérapie spécifique aux acariens contiennent de faibles quantités de tropomyosine et probablement d'autres allergènes mineurs croisant entre les espèces acariens et crustacés.

L'administration de faibles doses de ces allergènes mineurs à un sujet allergique aux acariens est susceptible d'aggraver une symptomatologie ou une sensibilisation clinique préexistante.

Dans ces conditions, le rapport bénéfice/risque de l'immunothérapie spécifique aux acariens chez des sujets allergiques aux crustacés reste à évaluer et doit faire l'objet d'études prospectives à plus grande échelle.

## Déclaration d'intérêts

Frédéric de Blay : absence de conflits d'intérêts avec le sujet traité. Intérêts financiers dans le cadre d'études cliniques ou de travail d'expert avec les laboratoires suivants : ALK, AMGEN, Kiesi, Mundipharma, MSD, Novartis, Stallergènes, GSK, AstraZeneca, AB Sciences.

Alain Didier : coordination d'essai clinique pour Stallergènes. Honoraires pour participation à des boards d'experts pour les laboratoires Stallergènes et ALK.

Céline Lutz, Carine Metz-Favre et Claire Mailhol déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Pauli G, Larsen T, Rak S, Kavina A, Schroeder J, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):951–60.
- [2] Bali T, Spert WR, Valent P, Lidholm J, Spitzauer S, Ebner C, et al. Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. *Eur J Immunol* 1999; 29:2026–36.
- [3] Movérare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haathela T. Development of new IgE specificities to allergic components in birch pollen extract

- during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP system. *Allergy* 2002;57:423–30.
- [4] Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51(2):108–13.
- [5] Rossi RE, Monasterolo G, Incorvaia C, Moingeon P, Frati F, Passalacqua G, et al. Lack of neo-sensitization to Pen a 1 in patients treated with mite sublingual immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2010;8:4.
- [6] Asero R. Lack of de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:62–5.
- [7] Meglio P, Plantamura M, Arabito E, Falagiani P, Torre A, Rosi P. Does SIT to Der p protect from snail sensitization? *Allergy* 2002;57:858–71.
- [8] Yang AC, Arruda LK, Santos ABR, Barbosa MCR, Chapman MD, Kalil J, et al. Cross reactivity between mite and shrimp. Effect of immunotherapy with dust mite extract. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2) [Abstracts AB35].
- [9] Pajno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):627–9.
- [10] Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:253–62.
- [11] Metz-Favre C, Rame JM, Pauli G, De Blay F. La tropomyosine : un pan-allergène. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2009;49:420–6.
- [12] Guilloux L, Vuitton DA, Delbourg M, Lagier A, Adessi B, Marchand CR, et al. Cross-reactivity between terrestrial snails (*Helix* species) and house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). II. In vitro study. *Allergy* 1998;53(2):151–8.
- [13] Rame JM. Prevalence of the sensitization to snails and shrimps in patients allergic to house dust mites (HDM) a prospective European Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1S1):s218.
- [14] Purohit A, Shao J, Degreef JM, van Leeuwen A, van Ree R, Pauli G, et al. Role of tropomyosin as a cross-reacting allergen in sensitization to cockroach in patients from Martinique (French Caribbean island) with a respiratory allergy to mite and a food allergy to crab and shrimp. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(3):85–8.
- [15] Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33(7):956–61.
- [16] Cortellini G, Spadolini I, Santucci A, Cova V, Conti C, Corvetta A. Improvement of shrimp allergy after sublingual immunotherapy for house dust mites: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(5):162–4.