

Moisissures et asthme : hypersensibilité ou infection ?

Dr Cécile Chenivesse

Service de Pneumologie et ImmunoAllergologie
CHRU de Lille



Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

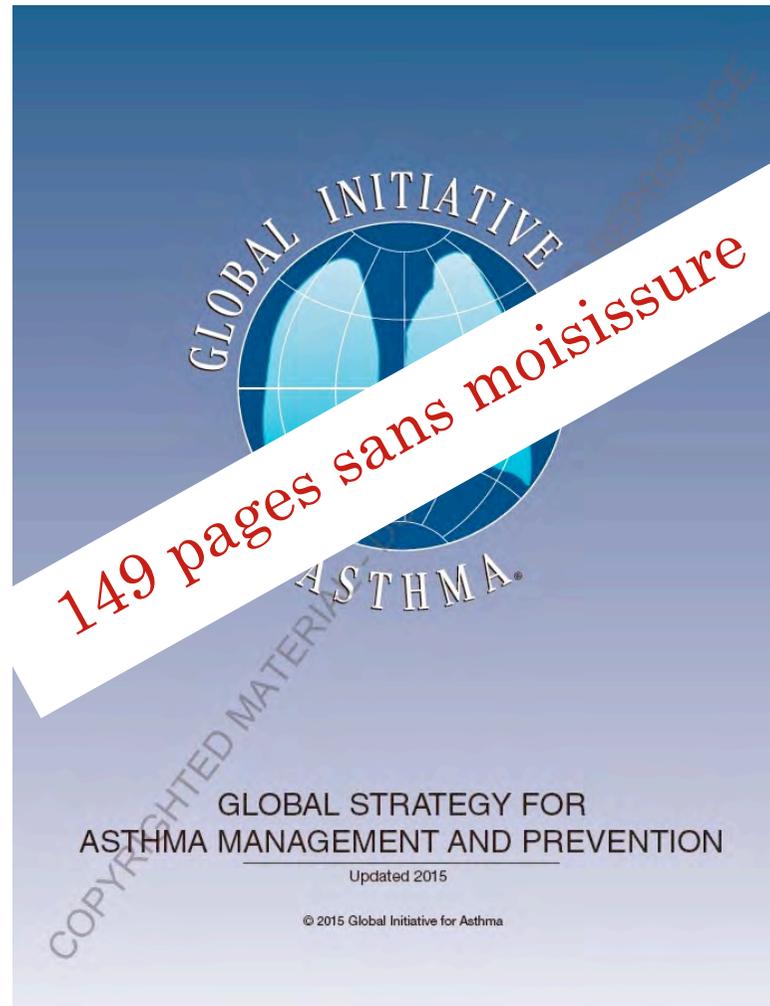
Définition de l'asthme

GINA 2015

- Maladie hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes
- Définie par
 - l'existence de symptômes respiratoires : sifflements, dyspnée, oppression thoracique et toux qui varient dans le temps et en intensité
 - et une limitation des débits expiratoires variable

Définition de l'asthme

GINA 2015



Les phénotypes

- Phénotype caractéristiques **observables** d'une maladie (*morphologie, développement, propriétés biochimiques ou physiologiques...*) sans référence aux mécanismes impliqués.
- *Asthme allergique*
éosinophilique
exacerbateur
de découverte tardive
avec TVO fixé
avec obésité
induit par l'exercice
corticorésistant ...

Le phénotype « Asthme allergique »

- Commence dans l'enfance, est associé avec des antécédents de maladies allergiques



6 mois

4 ans

Dermatite
atopique

Allergies
respiratoires

Les endotypes

- **Endotype** définit le mécanisme biologique impliqué.
- Asthme *allergique*
intolérant à l'aspirine
hyperéosinophilique
mycoses bronchopulmonaires allergiques

Les endotypes

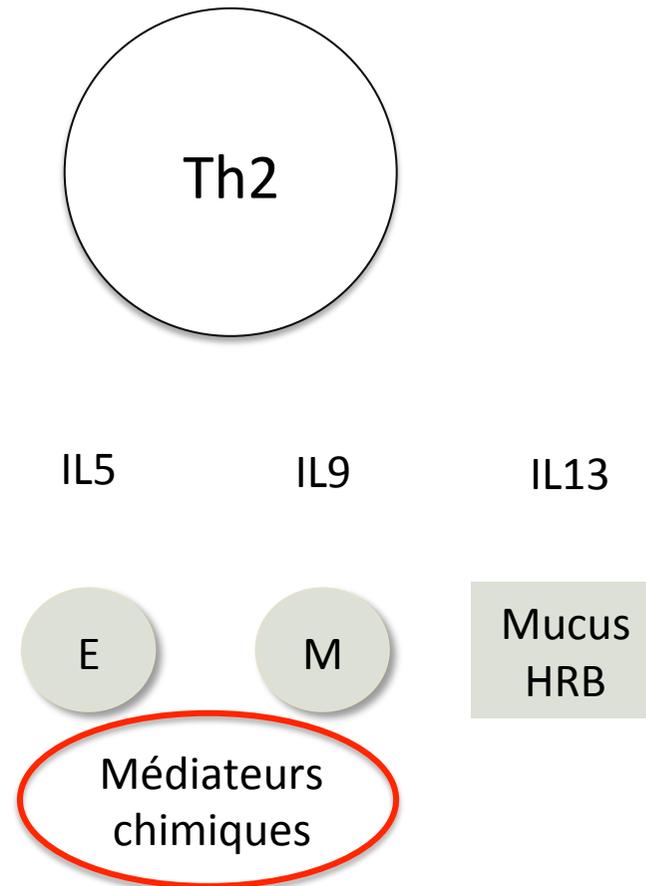
- **Endotype** définit le mécanisme biologique impliqué.
- Asthme *allergique*
intolérant à l'aspirine
hyperéosinophilique
mycoses bronchopulmonaires allergiques

Hypersensibilité et allergie

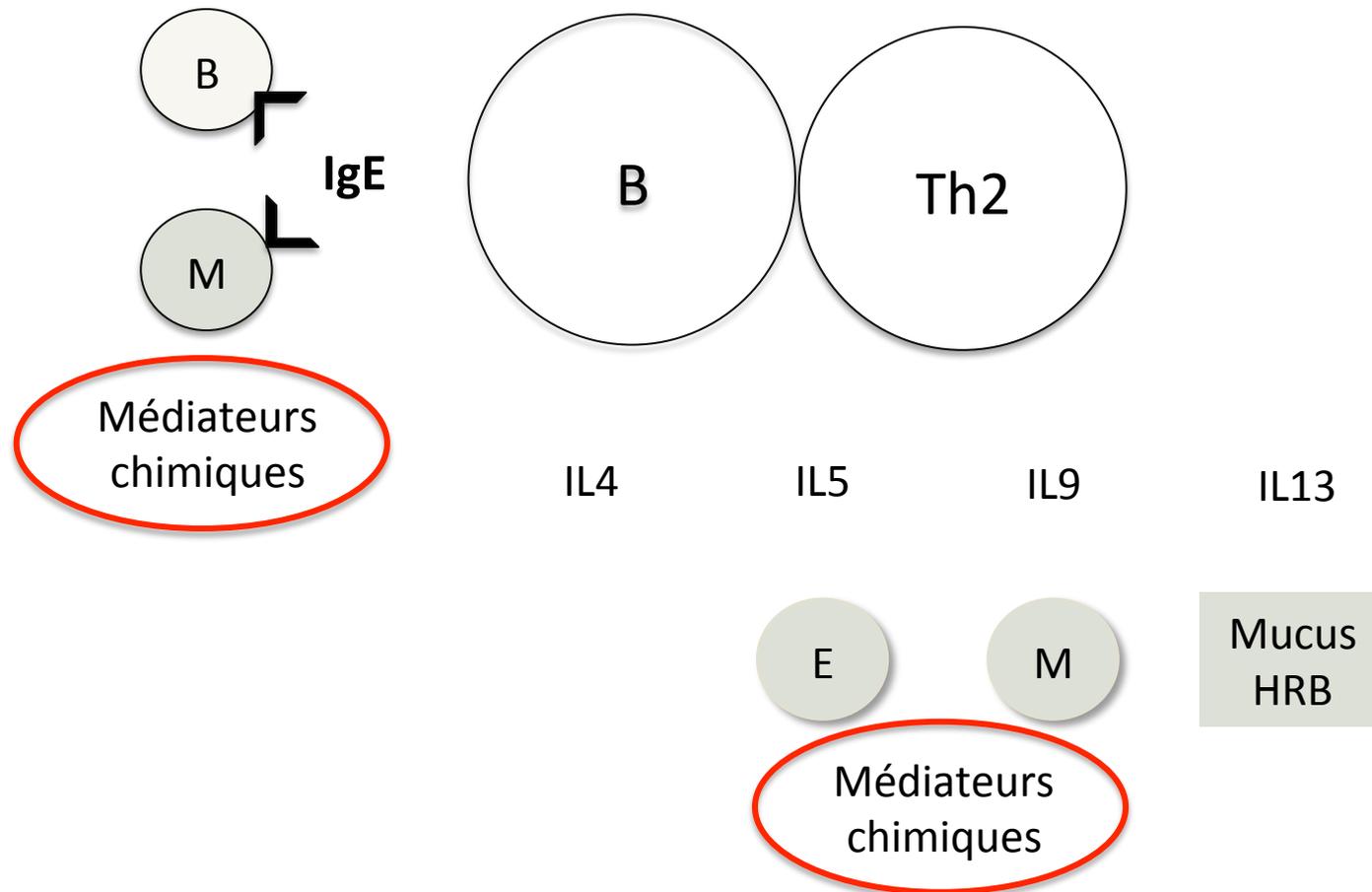
- **Hypersensibilité** : symptômes induits par l'exposition à un stimulus déterminé à une dose tolérée par les individus normaux
- **Allergie** : hypersensibilité à un antigène environnemental non infectieux via une réponse cellulaire immune aberrante

➔ Réaction immunitaire Th2

Réaction allergique



Allergie



Sensibilisation

- **Sensibilisation** : la présence d'IgE sans d'hypersensibilité n'est pas une allergie

Allergie et sensibilisation

- Par exemple



IgE anti-pomme
Sans œdème de lèvre



Mange des pommes
sans réaction

Sensibilisation à la pomme

Allergie et sensibilisation



Œdème de lèvre



Pomme

Réaction d'hypersensibilité à la pomme

Allergie et sensibilisation



**Œdème de lèvre
ET
IgE anti-pomme**



Pomme

Allergie à la pomme

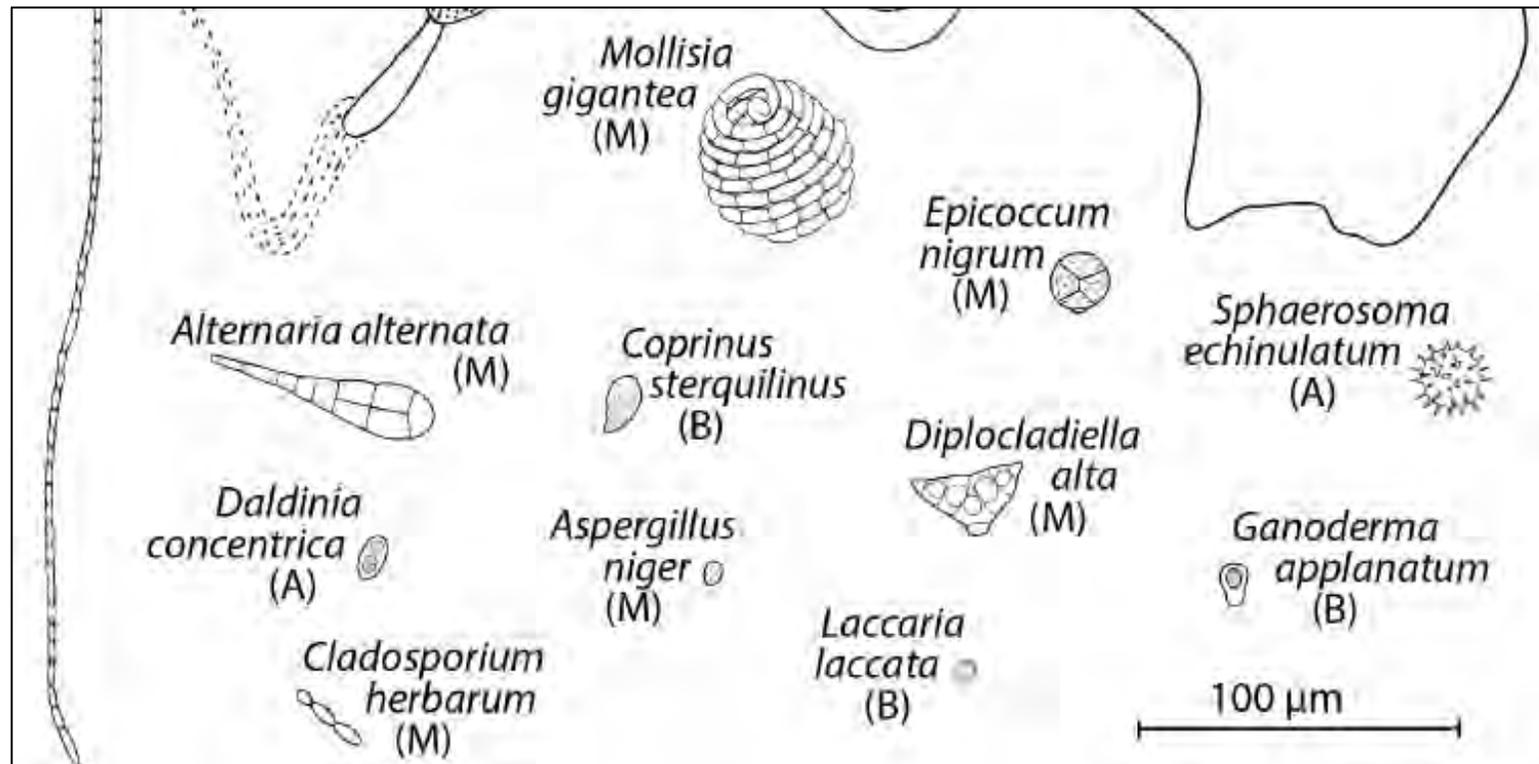
Allergies respiratoires

- **Allergènes respiratoires** : acariens, blattes, animaux, pollens et moisissures



Allergies respiratoires

- **Allergènes respiratoires** : acariens, blattes, animaux, pollens et moisissures



Asthme avec allergie aux moisissures

- Phénotypes :
 - Asthme sévère avec sensibilisation aux moisissures
 - Aspergillose bronchopulmonaire allergique
- Endotype :
 - Réaction allergique vis-à-vis des moisissures : réaction Th2
IgE médiée

Asthme avec allergie aux moisissures

Asthme sévère avec sensibilisation fongique (SAFS)

1. Asthme sévère
2. Test Cutané immédiat positif

Aspergillosz bronchopulmonaire allergique (ABPA)

1. Asthme sévère avec TVO
2. Test Cutané immédiat positif
3. IgE totales > 417 UI/mL
4. IgE ou IgG anti moisissure
5. Eosinophilie > 1000/mm³
6. Bronchectasies centrales
7. Infiltrats radiologiques

Formes frontières

Asthme avec allergie aux moisissures

- Asthme sévère avec sensibilisation fongique
SAFS



Asthme sévère

+



Prick-test ou IgE spécifique
positif pour moisissure(s)

Asthmes avec allergie aux moisissures

- Aspergillose bronchopulmonaire allergique
ABPA

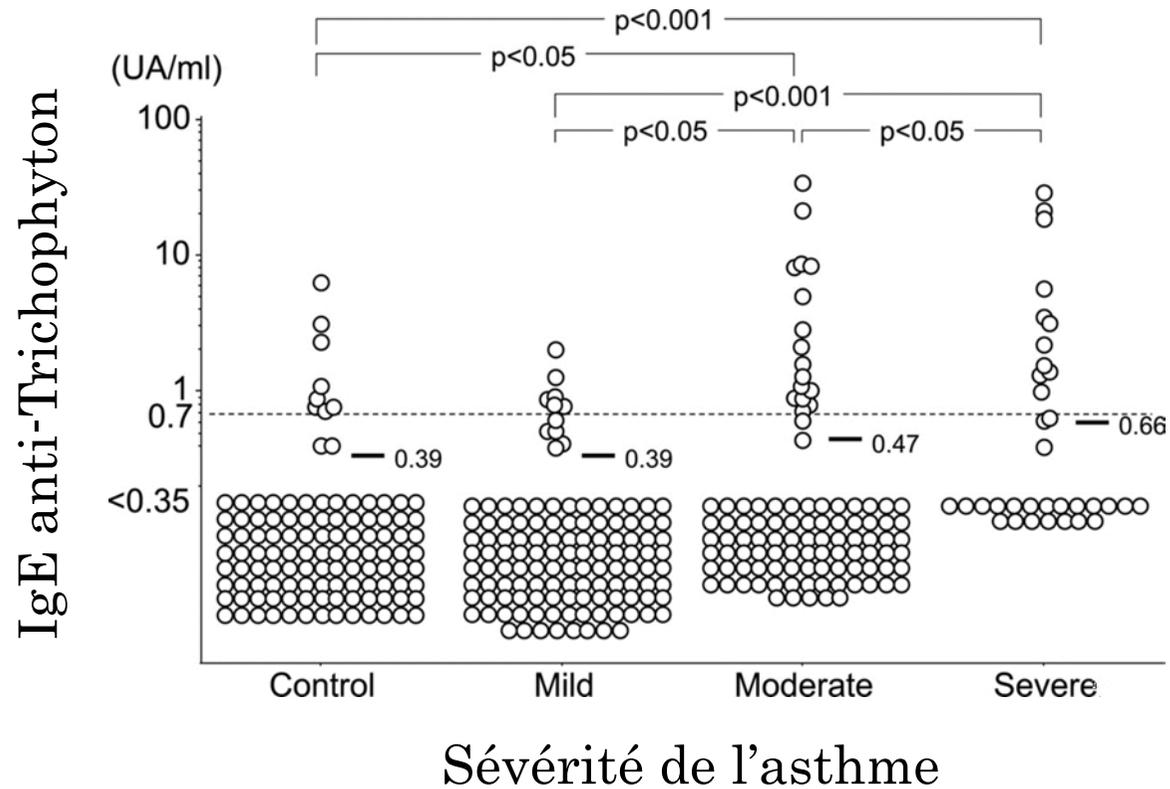


IgE > 417 KU/L
IgG anti-aspergillus +
Eosinophiles > 1000/mm³

Moisissures et asthme :
hypersensibilité ou infection ?

Asthme et moisissures

- Asthmes particulièrement sévères



Matsuoka Chest 2009

Asthme et moisissures

- Chez l'asthmatique, TVO associé à la sensibilisation à *Aspergillus*
 - VEMS : 68 +/- 5% chez les asthmatiques sensibilisés
 - VEMS : 88 +/- 5% chez les asthmatiques non sensibilisés
- Chez les asthmatiques sensibilisés, TVO associé à la quantité d'*Aspergillus fumigatus*
 - VEMS moyen : 71% si culture positive
 - VEMS moyen : 83% si culture négative

Asthme et moisissures

- Anomalies de la paroi bronchique
 - même en l'absence de critères définis d'ABPA
 - Epaissement bronchique 41%
 - Bronchectasies 35%
 - Piégeage gazeux 16%

Asthme et moisissures

- Signes histologiques particuliers
 - Infiltrat inflammatoire péribronchique et interstitiel
 - Épaississement des septa alvéolaires
 - Œdème dans les espaces alvéolaires

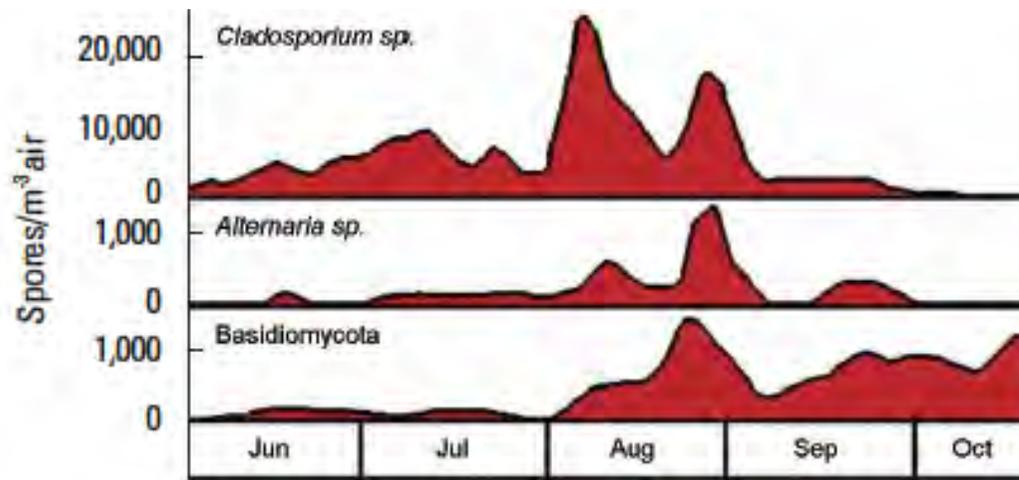
Asthme et moisissures

- Association entre asthme et exposition aux moisissures chez les enfants non atopiques
 - ➔ Mécanisme non allergique ?

Asthme et moisissures : hypersensibilité ?

Moisissures et asthme : hypersensibilité ?

- Interaction gène - environnement
 - Composants ubiquitaires de l'atmosphère
 - Constituent la majeure partie des particules aérobiologiques de l'environnement
 - Jusqu'à 300.000 spores inhalées par jour
 - Taille 2 à 250 μm ; pénètrent les petites voies aériennes



Moisissures et asthme : hypersensibilité ?

- Interaction gène - environnement
 - Terrain atopique
 - Terrain génétique : restriction HLA-DR, hypersensibilité IL4, polymorphisme génétique IL4R α

Moisissures et asthme : hypersensibilité ?

- Il existe un lien entre l'exposition aux moisissures et
 - les symptômes d'asthme
 - les exacerbations d'asthme
 - la survenue d'un AAG
 - le recours aux traitements de l'asthme
 - La variabilité du débit expiratoire de pointe

Moisissures et asthme : allergie ?

- Liaison à des IgE spécifiques
 - Environ 100 espèces de moisissures induisent la production d'IgE spécifiques
 - *Alternaria, Cladosporium, Penicillium, Aspergillus*
 - Identification d'allergènes recombinants
- Les moisissures induisent chez les sujets sensibilisés
 - une réaction cutanée lors des tests cutanés en lecture rapide
 - la libération d'histamine par les basophiles

Asthme et moisissures : allergie ?

- Tests de provocation bronchique
 - En Finlande, en 2002, 18% des cas d'asthme professionnels sont liés à des allergies respiratoires aux moisissures
 - Tests de provocation bronchique positifs

Piipari, Clin Exp Allergy 2005

Asthme et moisissures : allergie ?

- **Les moisissures**
 - Pénètrent dans les voies aériennes
 - Se fixent à des IgE spécifiques
 - Produisent des prick-tests positifs
 - Dégranulent les basophiles
 - Provoquent une bronchoconstriction
 - Provoquent des symptômes

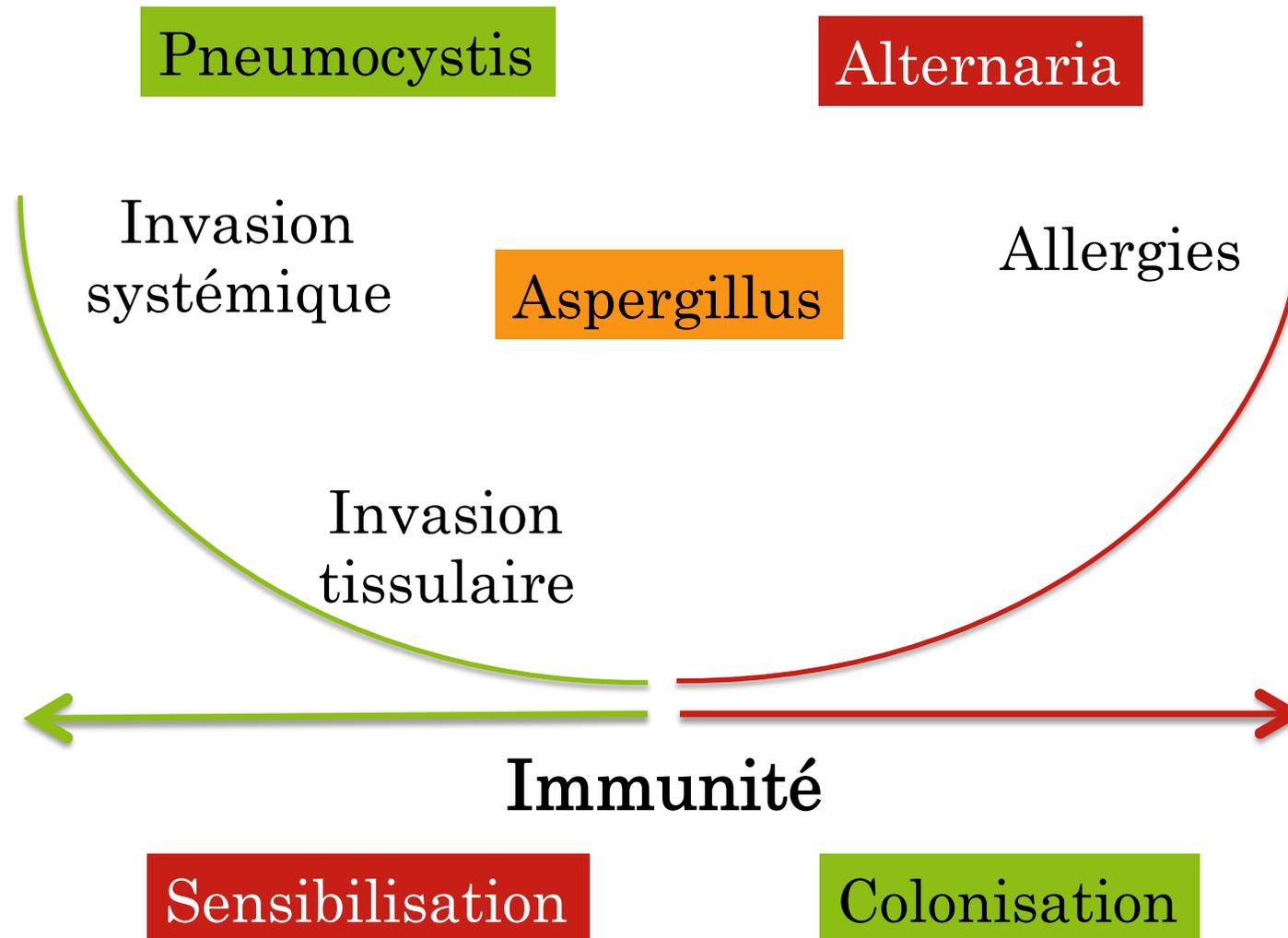
→ Asthme et moisissures = ALLERGIE

Asthme et moisissures : infection ?

Les moisissures : aussi des pathogènes

- **Infection** : Présence de microorganismes qui produisent **directement** une maladie en raison de ses propriétés pathogéniques
- **Colonisation** : présence d'un organisme qui n'implique aucune interaction particulière avec l'hôte

Les moisissures : aussi des pathogènes



Asthme et moisissures : infection ?

- Prolifération des moisissures chez les patients sensibilisés aux moisissures
 - 60% sur un prélèvement
 - 80% sur des prélèvements répétés
 - Plus fréquents sous corticoïdes inhalés dans l'ABPA
- Diminution de la clairance d'Aspergillus chez les souris sensibilisées à Der f

Asthme et moisissures : infection ?

- Altération de l'intégrité de la barrière épithéliale bronchique chez les souris sensibilisées à *Aspergillus*
- Dégradation de la matrice extra-cellulaire par contact direct entre les sérine protéases de *Af* et la muqueuse
- Présence de galactomannane sérique
 - chez 25% des asthmatiques avec ABPA
 - versus 18% des asthmatiques sans ABPA

Leino PlosOne 2013
Balenga Nat Commun 2014
Agarwal Mycoses 2015

Asthme et moisissures : infection ?

- Réponse immunitaire « anti-infectieuse »
 - IgG anti-Aspergillus chez 50% des patients avec ABPA

Hemmann Eur J Immunol 1998
Kurup Clin Exp Allergy 2000

Asthme et moisissures : infection ?

- **Les moisissures**
 - Prolifèrent dans les voies aériennes des sujets allergiques
 - ➔ Infection ou colonisation ?
 - Altèrent la barrière épithéliale bronchique et passent dans le sang
 - ➔ Connu pour les acariens
- Des spores tuées d'*Aspergillus* exacerbent l'asthme allergique chez les souris sensibilisées à *Aspergillus*

Réponse aux anti-fongiques

Itraconazole

- Asthme sévère avec sensibilisation fongique (SAFS)
- Sensibilisation
Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum, Penicillium chrysogenum (notatum), Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes, Alternaria alternata, and Botrytis cinerea
- Itraconazole 200 mg x 2/jour (n=18)
Placebo (n=23)
- Amélioration de l'AQLQ pendant le traitement (+0,85)
- Dégradation de l'AQLQ à l'arrêt du traitement

Denning AJRCCM 2009

Réponse aux anti-fongiques

Voriconazole

- SAFS + ABPA
- Sensibilisation
Aspergillus fumigatus
- Voriconazole 200 mg x 2/jour (n=32)
Placebo (n=27)
- Pas d'amélioration de l'AQLQ

Réponse aux « anti-allergiques »

Corticoïdes

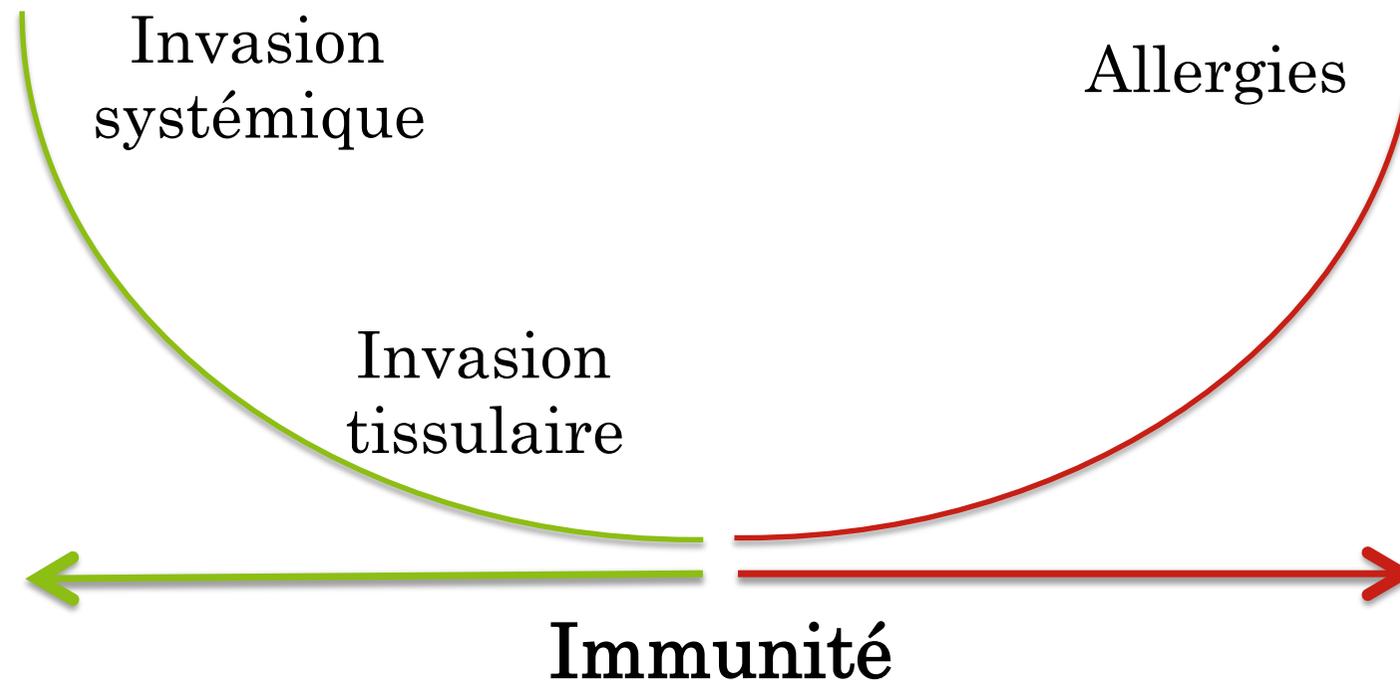
- Efficacité majeure des corticoïdes dans les SAFS et les ABPA
 - Les corticoïdes inhalés dans le SAFS
 - Les corticoïdes systémiques dans le SAFS et l'ABPA
 - Les bolus de corticoïdes dans l'ABPA

Réponse aux « anti-allergiques »

Anti-IgE

- Omalizumab 750 mg / mois pendant 4 mois
- n = 13 en cross over
- Diminution des exacerbations (2 versus 12)
- Diminution du FeNO (30 à 17)
- Diminution de la sensibilité des basophiles à *Aspergillus*
- Diminution des IgE de surface et FCεR1

Manipulation de l'immunité



Manipulation de l'immunité



- L'atténuation de l'immunité pro-inflammatoire induit une résistance au développement d'un asthme induit par *Aspergillus*
 - Déplétion en cellules NKT
 - Antagonisation CRTH2
- La présence de cellules T régulatrices CD4+CD25+ protège du développement d'une ABPA
 - Expériences de déplétion / reconstitution

*Albaker Nature Medicine 2013, Liu Immunology 2013
Montagnoli J Immunol 2006*

Asthme et moisissures : l'infection
voie de sensibilisation ?

L'infection : voie de sensibilisation ?

- Haut taux de sensibilisation à Trichophyton chez les asthmatiques ayant une infection cutané-muqueuse
- Indépendamment du statut atopique



Mungan Allergy 2001
Escalante JACI 2000

L'infection : voie de sensibilisation ?

- Dans l'asthme la détection (prolifération) d'*Aspergillus fumigatus* est associée à une sensibilisation IgE à *Aspergillus fumigatus*
- La germination des spores est nécessaire à l'exposition des allergènes aux voies aériennes
- L'inhalation de spores d'*Aspergillus* tuées ne permet pas d'induire de sensibilisation à *Aspergillus* chez la souris naïve

Fairs AJRCCM 2010, Green JACI 2003

Aimanianda Nature 2009

Pandey BioMed Res Int 2013

Asthme : défense contre les moisissures ?



Asthme est moisissure : déficit immunitaire ?

- Déficit en STAT 3 (syndrome hyperIgE)
 - Asthme avec obstruction
 - IgE totales > 417 UI/mL
 - Eosinophilie > 1000/mm³
 - Bronchectasies centrales
 - IgE spécifiques anti-Aspergillus
 - Risque d'aspergillose invasive et aspergillome

Asthme est moisissure : déficit immunitaire ?

- Chez les souris sensibilisées aux moisissures
 - Diminution de l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires
 - Diminution de l'expression de **TLR4** et de **Dectin1** par les macrophages alvéolaires
 - Diminution de la production d'**IL-8** par les cellules épithéliales bronchiques (*Alternaria*)
 - Diminution de la production précoce d'**IL-17** par le tissu pulmonaire de souris sensibilisées à Der f (*Aspergillus*)

Leino PLOS One 2013
Shevchenko Respir Res 2013

Conclusion

- Il existe des arguments forts pour un mécanisme allergique dans les asthmes avec sensibilisation aspergillaire
- Une infection pourrait être nécessaire pour la sensibilisation initiale
- Le problème est peut-être ailleurs. Moisissures et asthme : hypersensibilité ou déficit immun ?