

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* et devenir
fonctionnel de l'asthme**

***Aspergillus* et calibre bronchique**

par

Riad Benghida

Faculté de médecine

Programme de sciences biomédicales, option recherche clinique.

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales
option recherche clinique

Mai 2006

© Benghida, 2006



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* et devenir
fonctionnel de l'asthme**

présenté par :
Riad Benghida

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Louis-Philippe Boulet, président-rapporteur

Jean-Luc Malo, directeur de recherche

Alain Beaupré, membre du jury

Résumé

Plusieurs facteurs environnementaux concourent à rendre l'asthme plus sévère et pourraient accélérer la détérioration du calibre bronchique chez l'asthmatique. Parmi ces facteurs, la sensibilisation aux moisissures mérite d'être explorée, en particulier la sensibilisation à l'*Aspergillus*.

Nous avons cherché à déterminer l'effet de la sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* sur l'évolution du calibre bronchique chez des asthmatiques sur une période d'au moins cinq années.

Matériel et méthodes

Dans une étude cas-témoins rétrospective, 133 sujets asthmatiques âgés entre 18 et 40 ans à la première évaluation, répartis en deux groupes, sensibilisés et non sensibilisés à *Aspergillus*, ont été appariés selon des critères d'âge, de sexe et de pourcentage de la valeur prédite du VEMS initial. Les paramètres examinés étaient cliniques, fonctionnels, allergologiques et thérapeutiques.

L'effet de certains facteurs confondants a été limité en qui a trait au tabagisme en excluant les fumeurs (> 10 paquets-années) de notre étude de même que les sujets atteints d'une pathologie respiratoire concomitante.

Résultats

À l'encontre de notre hypothèse, nous avons mis en évidence une différence du déclin du VEMS en faveur du groupe des asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus* (-17 mL/année) par comparaison au groupe d'asthmatiques non sensibilisés à l'*Aspergillus* (-27

mL/année). La capacité vitale forcée présentait également une différence entre les deux groupes avec le même avantage pour les asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus*. La diminution de la capacité vitale forcée des sujets sensibilisés était en effet de (-25 mL/an) et celle des témoins (-28 mL/an).

Toutes ces différences étaient statistiquement non significatives.

Conclusion

Contrairement à notre hypothèse, nous n'avons pas retrouvé d'accélération du déclin fonctionnel respiratoire en fonction de la sensibilisation à l'*Aspergillus*. Au contraire, notre étude montre une tendance non significative à un effet protecteur, quoique statistiquement non significatif.

D'autres facteurs méritent d'être investigués pour tenter d'expliquer le déclin accéléré du VEMS et de la capacité vitale forcée chez les asthmatiques.

Mots-clés : Asthme, *Aspergillus fumigatus*, Volume expiratoire maximal seconde, Hypersensibilité, Champignons.

Abstract

Background and aim of the study

Several environmental factors contribute to making asthma more severe and could accelerate the deterioration of airway calibre in asthmatic subjects. Among these factors, sensitization to moulds, particularly *Aspergillus*, deserves to be explored.

We sought to determine the effect of sensitization to *Aspergillus fumigatus* on changes in airway calibre in asthmatic patients over a period of at least five years.

Material and methods

In a retrospective case-control study, 133 asthmatic subjects between the ages of 18 and 40 at first evaluation were divided into two groups: sensitized and not sensitized to *Aspergillus*. They were paired according to age, sex and FEV1 at the first consultation (in % pred). Clinical, functional, allergic and therapeutic parameters were examined.

The effect of smoking was taken into account by excluding smokers (more than 10 packs-years), as well as subjects affected by a concomitant respiratory disease.

Results

Contrary to our hypothesis, we found a difference in the decline of FEV1 in favour of the group of asthmatics sensitized to *Aspergillus* (- 17 mL/year) by comparison with the group of asthmatic subjects not sensitized to *Aspergillus* (-27 mL/year). Forced vital capacity also showed a difference between the two groups with the same advantage for the

asthmatics sensitized to *Aspergillus*. The reduction in the forced vital capacity of the sensitized subjects was - 25 mL/year and for the controls, - 28 mL/year.

All of these differences were statistically non-significant.

Conclusion

We did not find any acceleration of respiratory functional decline according to sensitization to *Aspergillus* in asthmatic subjects. Our study shows a protective effect, though statistically not significant, of sensitization to *Aspergillus*.

Other factors would merit investigation in order to explain the accelerated decline of FEV1 and of forced vital capacity in asthmatic subjects.

Keywords : Asthma, *Aspergillus fumigatus*, Forced expiratory volume, Hypersensitivity, Fungi.

Abréviations:

MPOC: Maladie pulmonaire obstructive chronique

VEMS: Volume expiratoire maximal seconde

CVF : Capacité vitale forcée

NO : Monoxyde d'azote

Table des matières

1. Introduction	1
1.1 Notions de base sur l'asthme, l'atopie et l'allergie.....	1
1.1.1 Évolution des connaissances.....	1
1.1.2 Distinction entre asthmes extrinsèque et intrinsèque	4
1.1.3 Définitions	5
1.2 Les moisissures.....	6
1.2.1 Biologie	7
1.2.2 Mécanisme d'action	7
1.2.3 Manifestations cliniques.....	8
1.3 Histoire naturelle de l'asthme.....	14
1.3.1 Évolution vers la maladie pulmonaire obstructive chronique	14
1.3.2 Rémission clinique.....	18
1.4 Influence de certains allergènes.....	19
1.4.1 Sur la sévérité de l'asthme.....	19
1.4.2 Sur le déclin de la fonction respiratoire	22
2. Article original	30
3. Discussion	66
4. Bibliographie.....	73

Liste des tableaux

Tableau I : Données anthropométriques, cliniques, fonctionnelles et allergiques de base

Tableau II : Pentes moyennes (L/an) des paramètres spirométriques des sujets sensibles à *Aspergillus fumigatus* et des témoins appariés

Tableau III : Résultats des pentes de déclin des trois paramètres spirométriques selon l'absence (non) ou la présence (oui) de la sensibilisation aux autres moisissures évaluées

Tableau IV: Résultats des pentes de déclin des trois paramètres spirométriques selon l'absence (non) ou la présence (oui) de la sensibilisation à des allergènes inhalés ubiquitaires

Tableau IV-bis: Résultats des pentes de déclin des trois paramètres spirométriques selon l'absence (non) ou la présence (oui) de la sensibilisation à des allergènes inhalés ubiquitaires

Liste des figures

Fig. 1 : Exemples de courbes de données de quelques malades obtenues avec le logiciel R.

Fig. 2 : Valeur prédictive du pourcentage prédit du VEMS et la pente du déclin du VEMS

Fig. 3 : Relation entre la pente du déclin du VEMS et l'occurrence d'exacerbations.

Fig. 4 : Relation entre la pente de déclin de la CVF et l'occurrence d'exacerbations.

Fig. 5 : Valeur prédictive de la réversibilité à la première consultation sur l'évolution ultérieure du VEMS

Fig. 6 : Lissage de la pente de déclin du VEMS en fonction de l'âge moyen.

À ma patrie

À mes parents

À mes sœurs Sonia et Sabrina et à mon frère Djamil

Remerciements

Pour son aide et son encouragement son précieux soutien informatique et surtout son amitié, je remercie Bertrand Lefort.

1. Introduction

1.1 Notions de base sur l'asthme, l'atopie et l'allergie

1.1.1 Évolution des connaissances

1.1.1.1 L'asthme

Connu depuis l'antiquité, l'asthme a toujours suscité l'intérêt et la curiosité de ceux qui l'ont étudié, en particulier en ce qui a trait à son lien avec les facteurs de l'environnement et l'allergie. C'est Razès (*Abu Bakr Mohammed Ibn Zakaria Al-Razi*) (864 - 930) qui, le premier de l'histoire, a identifié l'asthme allergique. Un autre médecin originaire de l'Andalousie, Maimonide (*Abu Imran Musa Ben Maimun Ibn Abd Allah*) (1138-1204), l'une des figures les plus importantes de l'histoire de l'asthme, médecin particulier du roi Saladin, a été le premier à rédiger un traité consacré à la maladie asthmatique, «*Maqalah fi Al-Rabw*» (Exposé de l'asthme), où il a noté le caractère héréditaire de l'affection ainsi que sa survenue hivernale fréquente. Il a également souligné l'influence de l'alimentation sur la maladie, de même que celle de l'humeur, de l'hygiène de vie et de l'activité sexuelle.

Le Britannique Sir John Floyer (1) (1649-1734) souffrant lui même d'asthme, a profité de cette situation privilégiée pour comprendre le mécanisme de la maladie et a rédigé un traité (*A Treatise of the Asthma, 1698*) regroupant toute son expérience pratique

et ses expérimentations des divers remèdes disponibles à l'époque. À son tour, il a noté le lien de cause à effet entre l'accès de la crise et l'environnement. Décrivant son propre vécu pour tenter d'en élucider les zones d'ombre, il a souligné les variations saisonnières observées dans sa maladie, l'accalmie constatée à Oxford où il a noté que l'air y est plus pur, et où l'on apprend avec stupéfaction qu'il était fumeur!

1.1.1.2 Les processus immunologiques sous-jacents

Si les connaissances sur l'asthme doivent beaucoup à ces visionnaires qui y ont consacré leur science, leur art et leur talent, il faut néanmoins attendre le début du XX^{ième} siècle pour lever le voile sur les mécanismes de l'allergie.

En 1902, Richet et Portier, tentant d'apporter une protection vis-à-vis de la toxine d'Actinia en injectant de faibles doses à un chien, ont constaté que l'animal a survécu à la première injection, mais a décédé brutalement à une injection ultérieure. Le terme d'anaphylaxie a été proposé pour désigner cette hypersensibilité à une substance dont l'administration génère une réaction rapide et violente.

Clemens Von Pirquet (2) a observé en 1906 une réaction chez les patients tuberculeux après injection de toxine de bacille tuberculeux, réaction différente de celle observée chez les patients n'ayant jamais eu de contact avec le bacille. Il a proposé le terme « allergie » pour décrire cette réaction déviée et altérée de l'hôte après exposition répétée à une substance étrangère.

La multiplicité des manifestations communes chez certains sujets ont amené Cook et Vander Veer (3) en 1916 à considérer que ceux-ci font partie d'une population sujette à se sensibiliser naturellement vis-à-vis certaines protéines auxquelles ils sont exposés dans leur environnement et par leur style de vie. Ils ont introduit ainsi la notion d'hérédité. Les auteurs ont considéré que ce phénomène était similaire à l'anaphylaxie décrite par Richet et Portier quelques années plus tôt.

Prausnitz et Küstner ont réalisé en 1921 une expérience qui sera connue sous le nom de «test de transfert passif». Küstner, souffrant d'hypersensibilité au poisson, a prélevé de son sang une petite quantité de sérum qu'il a injecté à Prausnitz indemne de cette hypersensibilité. Un test a été réalisé à Prausnitz 24 heures plus tard et, à l'endroit de l'injection préalable, une réaction cutanée s'en est suivie. Le transfert de l'hypersensibilité s'est donc opéré avec succès d'un sujet sensible à un sujet insensible grâce au sérum. Cette découverte n'a pas connu une large diffusion à ce moment.

Coca et Cooke (4) ont regroupé en 1922 sous l'appellation « atopie » (terme suggéré par le professeur Edward.D Perry de l'Université Columbia aux États-Unis) un ensemble de manifestations anormales: asthme, rhinite, eczéma, réactions alimentaires. Ils ont distingué ces réactions d'une sensibilité normale regroupant, quant à elle, la maladie sérique et la dermite de contact.

En 1925, Coca et Groove (5) ont mieux étudié l'atopie. Ils ont réussi à mettre en évidence des « corps » thermolabiles qu'ils ont appelé « réagines » en vertu de similarités avec les réagines thermolabiles de la réaction de Wasserman. Ils ont préconisé d'éviter le

terme d'anticorps, aucune preuve de stimulation antigénique à l'origine de la formation de ces corps n'étant établie à ce moment. Ces chercheurs ignoraient les travaux de Prausnitz et Küstner.

Ishizaka et collaborateurs (6) ont identifié en 1966 un anticorps dirigé spécifiquement contre l'allergène de l'herbe à poux qu'ils appelleront Immunoglobuline E, apportant ainsi le chaînon manquant à la compréhension du processus immunologique impliqué. Concomitamment, Johansson (7) en 1967 a mis en évidence une immunoglobuline qu'il a appelé provisoirement Immunoglobuline non-D (IgND) correspondant à la même immunoglobuline isolée par Ishizaka, présente, selon ce chercheur, chez 63% des sujets souffrant d'asthme allergique alors qu'elle n'était retrouvée que chez 5% chez les sujets présentant un asthme non allergique.

1.1.2 Distinction entre asthmes extrinsèque et intrinsèque

C'est au médecin américain Rackerman (8) que nous devons la distinction entre asthme intrinsèque et asthme extrinsèque; en effet, si le rôle crucial du facteur environnemental a été soupçonné bien avant lui comme nous le notons ci-devant, le mérite revient à ce médecin d'avoir séparé dans les années 40 ces deux modes de présentation de l'asthme. Nous avons retrouvé néanmoins la trace de cette distinction dans un travail du même auteur datant de 1918 (9). La distinction entre les deux types d'asthme a même été décrite plus tôt par Walker (10) qui, en cherchant à déterminer les causes de l'asthme dans une population de 150 asthmatiques, a constaté que 45% des sujets ne réagissaient pas aux allergènes testés. Les constats décrits par Walker sont superposables point par point à ceux

décrits par Rackerman. Walker a proposé de distinguer deux types d'asthme, l'un dit asthme sensible, l'autre dit non sensible. Notons que Rackerman s'est appuyé sur les travaux de ce dernier pour établir sa classification de l'asthme.

L'asthme allergique dit «extrinsèque» débute avant la trentaine, s'associant volontiers à d'autres manifestations allergiques, et d'évolution globalement favorable grâce à un traitement approprié; il peut néanmoins voir son évolution émaillée d'accès aigus suite à des expositions allergéniques importantes, ou se transformer en asthme difficile si le traitement est inadapté ou que l'observance au traitement n'est pas satisfaisante. L'asthme non-allergique ou «intrinsèque» survient au-delà de la quarantaine, inscrit une nette prédominance féminine, et s'associe à une polypose nasale ainsi qu'à une intolérance à l'aspirine. Ce type d'asthme présente une réponse moins satisfaisante aux bronchodilatateurs imposant le recours plus fréquent aux stéroïdes; il n'existe pas, par définition, de terrain allergique; les tests cutanés sont négatifs et les taux sériques d'IgE sont bas, quoique des données plus récentes (11) montrent un chevauchement des valeurs dans le cas des asthmes intrinsèque et extrinsèque.

1.1.3 Définitions

La littérature sur le thème de l'allergie abonde, et force est de constater qu'une certaine confusion s'est installée dans la nomenclature, si bien que l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique en a récemment proposé une révision (12). De façon générale, l'allergie est définie comme une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. Elle peut être à médiation cellulaire ou humorale.

L'hypersensibilité est définie comme une réaction provoquant des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux. Cette définition ne s'applique pas à la réponse vis-à-vis du processus infectieux, auto-immun et toxique. L'hypersensibilité non-allergique désigne des hypersensibilités dont la composante immunologique n'a pu être mise en évidence (hypersensibilité à l'aspirine).

L'atopie, quant à elle, est définie par Pepys (13) comme une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques, tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou la dermite/eczéma. Si, chez la plupart des sujets, l'allergie est tributaire des IgE, elle peut cependant ne pas l'être et relever dans certains cas des IgG. Le terme allergène est employé pour décrire une substance capable de stimuler la production des IgE chez des individus génétiquement prédisposés. L'antigène, quant à lui, décrit une substance générant une réponse par des immunoglobulines autres que les IgE ou par médiation cellulaire lymphocytaire. La nomenclature des allergènes est établie par l'*International Union of Immunological Societies* (14).

1.2 Les moisissures

Présentes aussi bien dans l'environnement domestique que dans le milieu extérieur, les moisissures constituent une source de stimulation antigénique. Leur connaissance est ancienne. John Floyer (1) a relaté le cas d'une crise d'asthme survenue lors de la visite

d'une cave à vin. En 1873, Charles Blackley (15) a mis en évidence le rôle des deux espèces de moisissures (*Penicillium* et *Chaetomium*) dans la survenue des crises d'asthme. L'*Aspergillus fumigatus* a été observé la première fois par Micheli en 1792.

Deux principales catégories de moisissures se distinguent par leur importance clinique en raison de leur implication dans certaines pathologies : *Basidiomycota* et *Ascomycota*, cette dernière comprenant l'*Aspergillus fumigatus* et *Alternaria alternata*.

1.2.1 Biologie

L'*Aspergillus fumigatus* est un champignon aérobie, saprophyte ubiquitaire, appartenant à la classe des Ascomycètes (16). La concentration moyenne des conidies dans l'environnement domestique varie de 1 à 100 spores/m³. Cette conidie (spore issue de la multiplication végétative d'un champignon et produite au niveau d'une tache sporulante) gonfle au contact d'une source d'eau et émet un tube germinatif qui évolue en mycélium végétatif. Plus tard, une fois que le milieu est épuisé, des filaments se terminant par une vésicule font leur apparition; chaque vésicule porte des phialides au sommet desquelles apparaissent les groupes de conidies.

1.2.2 Mécanisme d'action

Kheradmand et collaborateurs (17) ont établi que l'exposition de souris à des moisissures entretient une inflammation éosinophilique dans les bronches par l'action d'une protéase intrinsèque.

Il a été démontré chez la souris (18) que l'exposition à *Aspergillus fumigatus* peut moduler l'expression des cytokines proinflammatoires ainsi que des chémokines par les macrophages alvéolaires et, par conséquent, influencer le processus inflammatoire dans les bronches.

1.2.3 Manifestations cliniques

Sur les trois cents espèces d'*Aspergillus* identifiées seules dix-neuf sont pathogènes pour l'homme (19). *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus communément rencontrée. Le pouvoir pathogène de l'*Aspergillus fumigatus* chez l'homme est connu depuis longtemps (20). Sluyter a rapporté le premier cas d'aspergillose humaine en 1947; en 1854, Bristowe a rapporté le premier cas d'aspergillome et en 1865, Cohnheim a mis en évidence un infarctus pulmonaire dû à une infection à *Aspergillus*.

La pathogénicité de l'*Aspergillus fumigatus* est liée à une production d'endotoxines qui inhibent l'activité des cils vibratiles de l'arbre bronchique et de protéases responsables de lésions du tissu épithélial. Toute altération du tapis mucociliaire favorise le développement des moisissures, de même que l'inhibition de l'activité des macrophages et l'inhibition de la migration des neutrophiles au niveau des bronches par l'usage de stéroïdes.

L'*Aspergillus fumigatus* est responsable d'un certain nombre de manifestations cliniques que nous pouvons résumer comme suit (21) :

1.2.3.1 L'infestation saprophyte

1.2.3.1.1 La colonisation bronchique

L'*Aspergillus* est présent dans les bronches sans pour autant entraîner une pathologie (20). Cette colonisation est fréquente en cas d'altérations de la paroi bronchique telles qu'observées en cas de maladie pulmonaire obstructive chronique et de mucoviscidose. Le diagnostic est basé sur la présence de la moisissure sur deux analyses d'expectoration en l'absence de quelconque signe clinique.

1.2.3.1.2 L'aspergillome

Il s'agit d'une colonisation saprophyte d'une cavité néoformée dans le parenchyme pulmonaire. Plusieurs situations ont été identifiées comme favorisant le développement de l'aspergillome (21). Citons : la tuberculose, la sarcoïdose, l'histoplasmosse, l'abcès pulmonaire, les bronchectasies, le cancer bronchique, la fibrose post-radique, l'infarctus du poumon, les formations cavitaires du poumon lors de l'arthrite rhumatoïde, la spondylodiscite ankylosante, la granulomatose de Wegener, la mucoviscidose, la mycose broncho-pulmonaire allergique et enfin, l'infection par le VIH. Si l'aspergillome est asymptomatique dans 50 % des cas, il peut se manifester par des hémoptysies pouvant mettre le pronostic vital en jeu. La radiographie du poumon met en évidence l'aspect dit « en grelot » avec la stabilité de l'opacité dans la région déclive avec les variations positionnelles du patient. La rentabilité diagnostique de la culture de l'expectoration est médiocre contrairement à la sérologie. Le traitement médical est décevant et, en dépit d'une

mortalité de 10% et d'une morbidité de 25 %, la meilleure option thérapeutique est la sanction chirurgicale.

1.2.3.1.3 L'invasion de tissus nécrotiques

Cette forme rare correspond à la colonisation de tissus non viables (gangrène pulmonaire, infarctus pulmonaire, tumeurs nécrotiques).

1.2.3.2 Maladies allergiques

1.2.3.2.1 Alvéolite allergique extrinsèque

Il s'agit d'une forme de pneumonie d'hypersensibilité atteignant les structures périphériques du poumon et causée par l'inhalation de conidies. Plusieurs espèces d'*Aspergillus* sont en cause dont : *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus versicolor*. Elle est rencontrée souvent en milieu professionnel, dans la fabrication de la bière et du whisky ainsi que dans le cadre de la maladie du poumon fermier où l'atteinte aspergillaire a été rapportée (22).

Sur le plan immunologique, plusieurs évidences tendent à incriminer une réaction d'hypersensibilité soit de type III soit de type IV voire l'association des deux (23).

On distingue deux présentations cliniques. Durant la phase aiguë de la maladie, les sujets présentent des manifestations respiratoires à type de toux, de dyspnée et des symptômes systémiques. L'examen physique montre une tachypnée et des râles crépitants à l'inspiration. Le nombre de récurrences symptomatiques est associé au pronostic de la

maladie. Les manifestations extra pulmonaires sont rares. La forme chronique est plus insidieuse, les sujets présentant une gêne respiratoire associée à une toux et à une perte de poids.

Dans environ un tiers des cas, la radiographie pulmonaire est normale; de temps à autre, on peut identifier un syndrome interstitiel fait d'opacités réticulaires et réticulo-micronodulaires. Dans la forme chronique, on peut rencontrer une image « en rayon de miel ».

L'exploration de la fonction respiratoire montre une réduction des volumes intéressant surtout la capacité vitale. On observe également une obstruction bronchique avec réduction de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Souvent, on observe une hyperréactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine. La forme chronique aboutit à une détérioration de la fonction respiratoire à type de syndrome restrictif parfois associée à une composante obstructive. Ces anomalies peuvent persister après éviction de l'agent causal. La sérologie est souvent positive.

Les stéroïdes sont utiles à la phase aiguë.

1.2.3.2.2 L'asthme

Il s'agit d'un asthme allergique survenant chez des sujets atopiques, évoqué lorsqu'il existe une sensibilité exclusive à *Aspergillus fumigatus*. Les exacerbations surviennent classiquement entre les mois d'octobre et de février. Les tests cutanés sont

utiles mais manquent de spécificité. Le traitement broncho-dilatateur et stéroïde sont indiqués selon le cas (21).

1.2.3.2.3 L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis de l'*Aspergillus fumigatus*. Elle survient de manière sélective chez les sujets souffrant d'asthme ou de mucoviscidose. Sur un terrain atopique la colonisation bronchique par *Aspergillus fumigatus* favorise le développement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Au plan histologique, on observe des filaments aspergillaires, associés à une réaction inflammatoire, des micro abcès, des infiltrats éosinophiles, ainsi que des zones de fibrose ou de pneumopathie lymphoïde.

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères majeurs : l'asthme, les infiltrats pulmonaires, une éosinophilie sanguine excédant 500 éléments/mm³, un taux d'IgE totales au-delà de 2000 UI/mL, un test à la piqûre positif en lecture immédiate, la présence d'anticorps anti-*Aspergillus* et enfin la présence de bronchectasies. Les critères mineurs sont la présence dans l'expectoration d'*Aspergillus fumigatus*, de moules bronchiques, et un test à la piqûre positif en lecture retardée. Le diagnostic est certain lorsque les sept critères majeurs sont réunis, ou encore l'association de six critères majeurs à un critère mineur.

Le traitement stéroïde par voie systémique est proposé lors des poussées aiguës; ailleurs la forme inhalée semble efficace mais la tendance serait d'y associer la forme orale.

Les médicaments antifongiques, en particulier depuis quelques années l'itraconazole, sont prescrits si les infiltrats pulmonaires récidivent fréquemment (24).

1.2.3.2.4 La granulomatose bronchocentrique

Il s'agit d'une entité anatomo-pathologique touchant les bronches et les bronchioles décrite par Liebow en 1973 (25) et caractérisée sur le plan clinique par une toux, une dyspnée sifflante, des douleurs thoraciques, avec parfois des hémoptysies. Cette maladie survient dans environ 50% des cas dans un contexte d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (26).

La nécrose granulomateuse péribronchiolaire aboutit à la destruction des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire adjacent.

1.2.3.3 L'aspergillose invasive

Il s'agit d'une forme grave de pneumonie aspergillaire touchant de manière sélective les sujets immunodéprimés tels que les malades atteints de leucémie en aplasie médullaire, les sujets ayant subi une greffe de moelle osseuse, les cancéreux sous chimiothérapie ainsi que les sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organes. Biologiquement, le facteur de risque est une neutropénie de moins de 500 éléments/mm³. Le pronostic est mauvais. Le diagnostic est difficile et repose sur la tomodensitométrie, qui permet de mettre en évidence le signe du halo et le signe du croissant aérique.

1.3 Histoire naturelle de l'asthme

1.3.1 Évolution vers la maladie pulmonaire obstructive chronique

En 1961, Orie et collaborateurs (27) ont proposé un modèle théorique selon lequel l'asthme, la bronchite chronique et l'emphysème ne sont en fait qu'une expression de la même entité clinique, la «maladie pulmonaire chronique non spécifique». Basée sur une étude comparative des manifestations cliniques, des résultats de laboratoire, de la réponse thérapeutique et du profil évolutif, les grands traits de cette théorie sont les suivants :

- Plusieurs formes de maladies pulmonaires obstructives présentent un chevauchement dans leur présentation clinique et définissent des phénotypes (par exemple : les symptômes, l'allergie, l'hyperréactivité) qui caractérisent la maladie obstructive des bronches.
- Une forme de maladie pulmonaire obstructive (asthme) peut évoluer vers une autre (MPOC).
- Le développement des maladies pulmonaires obstructives est basé sur l'allergie (c'est à dire l'inflammation) et l'hyperréactivité bronchique, ainsi que des facteurs exogènes (tabac, infections, allergènes, pollution, âge, architecture des bronches variable avec l'âge).

En 1969, Fletcher a suggéré de nommer cette théorie où l'hyperréactivité bronchique joue un rôle prédominant, théorie hollandaise, « *Dutch hypothesis* » par opposition à la théorie britannique «*British hypothesis*» où les phénomènes sécrétoires

exacerbés par les infections joueraient un rôle prédominant dans l'évolution et le pronostic de la maladie (28).

Du point de vue anatomique, il existe quatre anomalies anatomiques incriminées dans l'obstruction fixe du calibre bronchique chez l'asthmatique (29) : le remodelage bronchique, les bronchectasies, la fibrose linéaire post-infectieuse du poumon et enfin l'emphysème pulmonaire ainsi que la bronchite chronique.

Le remodelage bronchique dont il est beaucoup question dans la littérature scientifique actuellement correspond à un ensemble de remaniements de la paroi bronchique dont le mécanisme est un déséquilibre de la prolifération et de l'apoptose cellulaire, le tout ayant pour résultat un trouble ventilatoire obstructif peu ou pas réversible. Spécifiques à l'asthme, ces lésions se localisent essentiellement au niveau des bronches segmentaires. Au plan histologique, les lésions sont principalement :

- Desquamation de l'épithélium
- Augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales
- Hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse bronchique
- Hypertrophie des cellules glandulaires avec hypersécrétion de mucus
- Fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif
- Épaississement de la membrane basale
- Fibrose sous épithéliale caractérisée par un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine
- Augmentation des fibroblastes et des myofibroblastes.

La réparation anormale conduit dans l'ensemble des tissus à la métaplasie, l'hypertrophie et l'hyperplasie

Les bronches et le parenchyme pulmonaire subissent des modifications chez l'asthmatique de la même manière que chez le sujet présentant une MPOC (30). Les modifications cellulaires des bronches de l'asthmatique consistent en un processus pluricellulaire impliquant les éosinophiles, les lymphocytes CD4 et les mastocytes, l'infiltration éosinophile étant l'élément le plus caractéristique. Bien que le processus inflammatoire soit généralisé à tout l'arbre bronchique, l'infiltration éosinophilique présente une variabilité en comparant les bronches de gros calibre (les éosinophiles sont présents dans ce cas entre le muscle lisse bronchique et les attaches alvéolaires), et celles qui ont un petit calibre (les éosinophiles abondent entre le muscle lisse et la membrane basale). Cette variabilité semble avoir une importance primordiale dans les mécanismes physiopathologiques de l'obstruction bronchique. La localisation préférentielle des éosinophiles dans les bronches périphériques favorise la constriction des bronches par la baisse de l'influence du parenchyme sur la paroi bronchique. Dans les grosses bronches, par contre, la constriction se fait par promotion de l'effet du raccourcissement des muscles lisses bronchiques dans les bronches. Il est à noter de même qu'il existe une infiltration neutrophilique et une réduction de l'infiltration éosinophilique dans l'asthme sévère. L'exacerbation asthmatique semble due au fait d'une diminution de l'apoptose neutrophilique causée par les stéroïdes. Ce phénomène est d'ailleurs observé au cours des exacerbations de MPOC.

Si la MPOC est caractérisée par une inflammation des bronches, l'infiltration cellulaire inflammatoire est cependant différente de celle observée dans l'asthme, les macrophages et les lymphocytes T étant les cellules prédominantes. Les modifications structurales des bronches, elles aussi, présentent quelques variantes; l'augmentation des éosinophiles et des lymphocytes T CD4 s'accompagne d'un déclin des fonctions ventilatoires et, de façon comparable, il existe une prédominance de neutrophiles observée dans l'asthme sévère cortico-dépendant. En ce qui concerne la MPOC, des changements à ce niveau sont dus à une population cellulaire constituée de macrophages et de lymphocytes T CD8 : le nombre de ces derniers est associé au déclin du flux expiratoire observé chez le fumeur. La destruction parenchymateuse observée lors de la MPOC ne se voit pas au cours de l'asthme, et la fibrose sous épithéliale observée dans l'asthme est par définition absente dans la MPOC. Dans cette dernière, il existe une fibrose globale de la paroi bronchique.

Récemment Silva et collaborateurs (31) ont étudié une cohorte de 3099 sujets suivis sur une période de 20 ans, durant laquelle les sujets ont eu 11 spirométries et ont répondu à 12 questionnaires qui ont permis de les subdiviser en trois sous-groupes, 192 présentant des symptômes francs d'asthme, 152 présentant des symptômes frustrés d'asthme, et enfin 2751 non-asthmatiques. Comparativement aux non-asthmatiques, l'étude a révélé que les asthmatiques symptomatiques ont:

- 10 fois plus de risque de développer une bronchite chronique (IC95% = 4.94-20.25).
- 17 fois plus de risque de présenter un emphysème (IC95% = 8.31-34.83)
- 12.5 fois plus de risque de développer une MPOC (IC95% = 6.84-22.84).

Les variations observées, après contrôle de facteurs confondants, ont été jugées minimales.

1.3.2 Rémission clinique

Une période de rémission clinique a été décrite dans l'asthme correspondant à une certaine accalmie symptomatique principalement au cours de l'adolescence. Environ 20% de la population asthmatique adulte présente cette période de rémission clinique dont la durée est variable; les paramètres spirométriques poursuivant toutefois leur déclin (29). De Marco et collaborateurs (32) ont défini certaines caractéristiques de cette population : l'âge de début de la maladie était plus précoce et la durée de la maladie était plus courte chez ceux dont l'asthme persiste. Il existait néanmoins une persistance des phénomènes inflammatoires au niveau bronchique expliquant la progression du déclin fonctionnel(33). Bronniman et Burrows (34) ont suivi pour une période de neuf années une cohorte de 136 asthmatiques. La rémission a été définie comme la présence d'une maladie active au début du suivi sans qu'il y ait eu prise médicamenteuse ou de survenue de crises d'asthme au cours de ces neuf années de suivi. Au total, 22% des sujets ont été en rémission. La proportion la plus élevée d'asthmatiques en rémission a été observée dans la tranche d'âge de 10 à 19 ans au début du suivi; elle a été chiffrée à 65%, tandis que la proportion la plus basse de sujets en rémission a été observée dans la tranche d'âge de 40 à 49 avec seulement 6%. Selon les auteurs, le niveau normal du pourcentage de la valeur prédite du VEMS est un facteur associé à la rémission.

1.4 Influence de certains allergènes

1.4.1 Sur la sévérité de l'asthme

Dans le but d'explorer un lien éventuel entre la sévérité de l'asthme d'une part et l'exposition à des allergènes d'autre part, Tunnicliffe et collaborateurs (35) ont investigué 14 patients présentant un asthme labile de type1 (*Brittle Asthma*), défini par de grandes variations du débit expiratoire de pointe malgré un traitement stéroïde maximal au-delà de 1500 micro-grammes par jour, et 14 patients avec un asthme sévère mais non labile; ces sujets ont été appariés à 28 sujets avec asthme modéré non labile. La sensibilisation a été définie par des réactions cutanées positives au test de la piqûre vis-à-vis d'allergènes domestiques (squames de chat et de chiens), et l'exposition est dite significative au delà d'un certain seuil (2; 8; 10 µg/g respectivement pour *Der p1*, *Fel d1*, *Can f1*). Les auteurs ont souligné que le groupe avec asthme sévère est « plus atopique » que le groupe avec asthme modéré (74% de sujets poly-sensibilisés contre 4% respectivement). Par ailleurs, la poly-sensibilisation et l'exposition à de nombreux allergènes ont été retrouvés d'avantage chez les sujets présentant un asthme sévère que chez ceux qui présentent un asthme modéré.

Romanet-Manent et collaborateurs (36) ont réalisé une étude en vue de décrire les similitudes et les différences entre les asthmatiques allergiques et non allergiques; à cet effet, ils ont recruté 165 asthmatiques dont 122 allergiques, et 193 témoins, dont 40 étaient allergiques. L'évaluation consistait en l'appréciation d'un score de sévérité sur la base du nombre de crises hebdomadaires, de la symptomatologie inter critique, d'hospitalisations

durant les 12 mois précédents, et enfin du pourcentage du VEMS par rapport à la valeur prédite, ce qui a permis de distinguer trois catégories : asthmatiques avec un score de sévérité léger, soit moins d'une crise par semaine avec un espace inter critique libre, pas d'hospitalisation dans les douze derniers mois pour asthme, et aucune d'hospitalisation en unité de soins intensifs, le VEMS est à 80 % de sa valeur théorique. L'asthme modéré présente des épisodes de sifflements et de dyspnée de grade 1 ou 2 entre les crises et une valeur prédite du VEMS entre 60% et 80%. La forme sévère présente une invalidité par dyspnée de grade 3 ou 4 ou bien une hospitalisation dans les douze derniers mois, ou encore une hospitalisation en unité de soins intensifs ou enfin une valeur prédite du VEMS à moins de 60 % de la valeur prédite. Les auteurs ont démontré que la sévérité de l'asthme était plus importante dans le groupe non allergique comme en témoigne les données suivantes :

- Le VEMS était plus élevé chez les asthmatiques allergiques ($p=0.003$)
- L'utilisation de stéroïdes inhalés et systémiques dans les 12 derniers mois était plus fréquente chez les asthmatiques non-allergiques ($p=0.02$ et $p=0.006$)
- Le score clinique et fonctionnel de sévérité était plus élevé chez le groupe non-allergique par rapport au groupe allergique.

Rogers et collaborateurs (37) ont réalisé une étude chez 114 patients (âge ≥ 60 ans; tabagisme ≤ 1 paquet-année) chez qui un dosage d'IgE totaux et spécifiques a été réalisé. Il existait une prédominance de sensibilisation à la blatte germanique chez 47% de cette population avec chez 20% des sujets, l'allergie à la blatte se présentait de manière isolée. De plus, chez les sujets allergiques à la blatte, les auteurs ont observé valeurs

spirométriques plus basses que chez ceux qui ne présentaient pas cette allergie (64 +/- 4.4% de la valeur prédite du VEMS chez les asthmatiques sensibilisés à la blatte contre 77.1 +/- 4.1% pour les asthmatiques non sensibilisés). Le test de réversibilité aux broncho-dilatateurs a permis à 29% des sujets sensibilisés de retrouver des valeurs spirométriques \geq 80% contre 58% des sujets non-sensibilisés.

Siroux et collaborateurs (38) ont réalisé une étude chez une population d'enfants asthmatiques répartis en deux groupes selon la réponse obtenue à un questionnaire relatif à leur condition respiratoire, en vue d'examiner la relation entre les marqueurs de l'allergie (IgE totaux, taux d'éosinophiles circulants et résultats des tests de la piqûre) et la sévérité de l'asthme fondée sur un score clinique de sévérité, la notion d'hospitalisation au cours de la vie pour asthme, la valeur prédite du VEMS avec comme seuil de différenciation 80%, et enfin la thérapeutique utilisée. Les auteurs ont établi une association statistiquement significative entre la sévérité de l'asthme et les marqueurs biologiques de l'allergie ($p=0.009$ pour les IgE totaux et 0.04 pour les éosinophiles). Par ailleurs, les enfants non atopiques ont un asthme plus sévère que les enfants atopiques ($p=0.02$), cependant, ni le type, ni l'intensité de la sensibilisation aux allergènes testés n'étaient associés à la sévérité de l'asthme.

1.4.2 Sur le déclin de la fonction respiratoire

1.4.2.1 Allergènes ubiquitaires

Les paramètres spirométriques chez le sujet asthmatique présentent un déclin accentué par rapport au sujet sain. Plusieurs études ont évalué ce déclin. Peat et collaborateurs (39) ont réalisé une étude portant sur 92 asthmatiques et 186 témoins, âgés de 22 à 69 ans, sur une période de 18 ans durant laquelle les sujets ont été examinés 4 à 7 fois. Les auteurs ont mis en évidence un déclin de 50 mL/an pour un asthmatique non-fumeur dont la taille est de 170 cm alors que ce déclin n'était que de 35 mL/an pour le sujet sain.

Van Schayk et collaborateurs (40) ont cherché à évaluer l'effet conjoint de l'atopie et de l'hyperréactivité bronchique sur le déclin annuel du VEMS. Une cohorte de 71 patients répondant à la définition d'asthme, c'est-à-dire (1) dyspnée; (2) sifflements et/ou atopie (au moins un test positif sur les 7 réalisés par RAST; (3) $CP_{20} \leq 8\text{mg/mL}$; (4) obstruction réversible d'au moins 15%; les fumeurs ont été inclus. Les auteurs n'ont pas identifié de variables ayant une corrélation significative avec le déclin du VEMS et le taux d'exacerbation. Aucun effet isolé de l'atopie sur le déclin du VEMS n'a été mis en évidence non plus. Néanmoins, l'effet de l'hyperréactivité bronchique sur le déclin du VEMS pré broncho-dilatateur était amplifié en cas d'association à l'atopie; en effet, chez les sujets atopiques la variation du VEMS pré broncho-dilatateur chez les patients ayant une $CP_{20} \leq 2\text{mg/mL}$ est de -118mL/année , tandis que la variation est de $+7\text{mL/année}$ pour

ceux qui avaient une CP20 > 2mg/mL ($p=0.05$). En ce qui concerne le VEMS post broncho-dilatateur, la variation n'était pas statistiquement significative.

Ulrik et collaborateurs (41) ont suivi 143 patients (94 atteints d'asthme extrinsèque) sur une période de 10 ans. Ils ont noté un déclin plus marqué du VEMS chez les sujets avec asthme intrinsèque que ceux qui avaient un asthme extrinsèque (50 mL/an contre 22.5 mL/an). Chez 21 sujets répondant à la définition d'asthme avec obstruction irréversible (VEMS post-BDT < 80%; ou variation du DEP < 9%) ce déclin était de 53 mL/an alors que ceux qui ont une obstruction réversible avaient un déclin de 36 mL/an.

Villar et collaborateurs (42) ont trouvé dans leur étude portant sur une cohorte de 324 sujets de plus de 65 ans que le déclin du VEMS était plus rapide chez les sujets ayant une réaction cutanée à la piqûre positive à l'un ou l'autre allergène ubiquitaire (c'est à dire une papule de plus de 3 mm de diamètre mesuré 10 minutes après le test) et les sujets ayant une réactivité bronchique accentuée ($\leq 6.4 \mu\text{mol}$), se chiffrant respectivement à 25.2 mL/an (IC95% = 1.0-49.4) et 35.4 mL/an (IC95% = 58.2-82.3). Les auteurs ont mis en exergue le rôle de l'atopie dans le déclin du VEMS qui était statistiquement significatif chez les personnes n'ayant jamais fumé et qui se chiffre à 44.5 mL/an (IC95% = 3.8-85.3). Par ailleurs, chez les ex-fumeurs et fumeurs, l'atopie et le taux élevé des IgE s'associaient à une rapide détérioration du VEMS sans trouver son explication par la présence de l'asthme ceci suggérait aux auteurs que ces indices pourraient agir dans le déterminisme de l'obstruction observée chez les fumeurs.

Gottlieb et collaborateurs (43) ont inclus 1025 sujets de sexe masculin dans le cadre de l'étude NAS (*Normative Aging Study*) dont l'âge moyen était de 61 ± 8 ans sans

évidence d'histoire clinique d'asthme bronchique, suivis durant 3.1 années en moyenne. Les patients ont eu une exploration de la fonction respiratoire au début et à la fin de leur suivi ainsi qu'une série de tests cutanés avec quatre allergènes ubiquitaires. Chez les sujets sensibilisés à au moins un allergène, le déclin du VEMS était de 9.45 mL/an de plus que chez les sujets non sensibilisés ($p < 0.05$).

Weiss et collaborateurs (44) ont exploré le lien entre l'exposition domestique à 5 allergènes ubiquitaires et le déclin du VEMS chez 40 sujets âgés de 21 à 80 ans dont 10 asthmatiques. Ils ont trouvé une association entre le déclin du VEMS et la sensibilité à la blatte germanique attestée par une réaction positive vis-à-vis de deux extraits différents (Blag1 et Blag2) pour lesquels ils ont trouvé un déclin de 79.8 ml/an ($p = 0.0006$) et 40,81ml/an ($p = 0.0004$) respectivement. Ces résultats sont demeurés inchangés après exclusion des sujets asthmatiques de la population étudiée.

Lange et collaborateurs (45) ont effectué un suivi de l'évolution du VEMS chez 17506 sujets issus de la population de Copenhague sur une période allant de 1976 à 1994. Cette étude incluait 1095 asthmatiques chez qui les auteurs ont observé un niveau de VEMS est plus bas chez les asthmatiques en comparaison à des témoins (38 mL/an contre 22 ml/an respectivement). Cette différence se maintenait après ajustement pour la taille ($p < 0,001$). Le tabagisme a été identifié comme facteur aggravant puisque chez un sujet de 60 ans, mesurant 175 cm le VEMS est de 3.05 litres en l'absence de tabagisme et d'asthme, et il était passé à 1.99 en présence de tabagisme et d'asthme associés.

Sunyer et collaborateurs (46) ont exploré un lien éventuel entre l'atopie et le VEMS dans une population de 1472 sujets âgés de 20 à 44 ans qui, lors d'une étude transversale,

ont eu une spirométrie, des tests cutanés et un dosage d'IgE spécifiques à divers allergènes ubiquitaires. Le seuil de positivité retenu était ≥ 3 mm, ainsi qu'un test de provocation bronchique à la méthacholine. Les valeurs du VEMS obtenus ont été comparés aux valeurs théoriques attendues, Les résultats ont montré une différence évalué à -115 ml en cas de sensibilité à phléole des près, de -208 ml pour les spores d'*Alternaria*, de -124 ml pour les squames de chat et de -111 ml pour l'olivier. Cette association était d'autant plus marquée chez les femmes. Selon les auteurs, l'atopie jouerait un rôle dans l'histoire naturelle de la MPOC.

Considérant que les connaissances sur l'histoire naturelle acquises en observant des populations pédiatriques ne s'appliquaient pas toujours aux adultes, Almind et collaborateurs(47) ont réalisé une étude de cohorte incluant 214 sujets ayant répondu favorablement à l'invitation de participer au suivi et issus d'une cohorte initiale de 343 sujets adultes, ayant été évalués en 1981 et vivant à Copenhague. L'objectif de leur travail était de décrire le pronostic de l'asthme sur sept années de suivi en tenant compte de la fonction respiratoire, de la mortalité et de la morbidité, ainsi que de comparer les asthmatiques allergiques et non allergiques. L'asthme était défini par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Histoire typique, avec dyspnée intermittente, toux, expectoration muqueuse, et/ou, sifflements spontanés ou induits par l'effort ou les irritants.
- Réversibilité d'au moins 0.5 L du VEMS, ½ heure après inhalation d'un beta-2 agoniste, ou après prise de 30mg/jour de prednisone durant sept jours. Le test aux

stéroïdes était réalisé chez les sujets dont le VEMS était inférieur à 60% de la valeur prédite après broncho-dilatateurs.

- Variations du débit expiratoire de pointe (DEP) d'environ 100 l/min (20%) enregistré le matin, le soir ou lors de survenue de crises en semaine.

L'atopie était attestée par une réaction positive à 10 allergènes standards, le critère de positivité retenu était un diamètre de réaction plus grand que celui du contrôle positif.

Les auteurs ont trouvé un déclin du VEMS chiffré à 51 mL/an pour l'asthme allergique et de 57 mL/an pour l'asthme non allergique. Les sujets ont présenté en outre une chute de la réversibilité bronchique aux broncho-dilatateurs de manière plus prononcée pour les asthmatiques non allergiques (90 mL/an) que les asthmatiques allergiques (95 mL/an). Les auteurs ont souligné que le déclin observé sur le VEMS était superposable à celui observé chez les sujets souffrant de MPOC (50-75 mL/an).

Cibella et collaborateurs (48) ont cherché à évaluer la variation du VEMS sur 5 ans et d'identifier les facteurs associés à ce déclin chez 142 asthmatiques (55 hommes et 87 femmes), âgés entre 20 et 64 ans. Les résultats montraient pour un sujet de 1.65 m que le déclin moyen du VEMS était de 40.9 mL/an tandis que les facteurs associés à ce déclin étaient les suivants. Une association significative a été retrouvée en fonction de l'âge et du sexe masculin (plus ou moins 43 ans, $p < 0.001$) cette différence n'était pas observée chez les femmes, le déclin du VEMS était plus marqué chez l'asthmatique jeune chez les deux sexes ($p < 0.01$) ayant volontiers un niveau de VEMS initial faible (VEMS de base $< 80\%$). Une maladie d'évolution longue était associée à un déclin moins marqué du VEMS, et la

variation du VEMS pré-BDT versus post-BDT était également associée au déclin accéléré du VEMS. Par contre, les auteurs n'ont pas retenus l'atopie comme facteur influençant le déclin du VEMS.

1.4.2.2 Allergènes professionnels

Certains facteurs professionnels entraînent une accélération du déclin du VEMS. Lin et collaborateurs (49) ont cherché à identifier les facteurs contribuant au déclin de la fonction respiratoire chez les travailleurs du cèdre rouge occidental soustraits ou toujours exposés à l'environnement professionnel. Cette étude incluait 280 patients dans une étude longitudinale, dont 122 ont bénéficié d'une éviction et 158 ont poursuivi l'exposition. Des témoins ont été sélectionnés dans la scierie. L'intervention consistait à réaliser une spirométrie associée à un test à la piquûre, avec un seuil de positivité admis pour cette étude de 3 mm ou plus. Les sujets étaient définis comme atopiques s'ils présentaient une réaction cutanée positive à un plus des trois allergènes testés (poussières de maison, mélange de pollens d'herbe du pacifique, squames de chat) Le déclin du VEMS chez les asthmatiques exposés au bois de cèdre rouge était de 26.38 mL/année, tandis que celui des asthmatiques qui n'étaient plus exposés était chiffré à 3.06 mL/année. Le tabagisme actif entraînait un déclin chiffré à 43 mL/année de plus que chez les non fumeurs.

Les animaux de laboratoire sont une cause fréquente d'asthme professionnel à cause d'allergènes de haut poids moléculaire dont l'urine est la principale source. Fuortes et collaborateurs (50) ont tenté d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de développer un asthme professionnel par sensibilisation aux animaux de laboratoire. Les résultats

suggéraient que les sujets exposés aux animaux présentaient un déclin plus marqué du VEMS par comparaison au groupe témoin (réduction de 328 mL sur un suivi de 24 mois chez les exposés contre 132 mL de déclin sur la même période chez les non exposés); ce déclin s'avérait en outre d'autant plus rapide que le sujet était fumeur.

1.4.2.3 Le cas des moisissures

Harris (51) a mis en exergue le rôle de l'exposition à l'*Alternaria alternata* dans le déclenchement de manifestations allergiques chez les sujets sensibilisés et aux antécédents atopiques. O'Hollaren et collaborateurs (52;53) ont souligné que 10 des 11 patients (91%) traités pour arrêt respiratoire dû à l'asthme présentent une réaction cutanée positive à *Alternaria alternata*, par opposition au groupe témoin composé de 99 asthmatiques sans antécédents d'arrêt respiratoire, chez lequel les auteurs ont observé cette sensibilisation dans 31% des cas. De plus, les auteurs ont noté la coïncidence des épisodes d'arrêt respiratoire avec la présence de l'*Alternaria alternata* dans l'atmosphère.

Targonski et collaborateurs (54) ont trouvé, un risque de décès 2.16 fois plus élevé chez la population asthmatique les jours où le compte des spores de moisissures dépassait le seuil de 1000 spores par mètre cube. Récemment, Zureik et collaborateurs (55), dans le cadre de l'enquête *European Community Respiratory Health Survey*, ont rapporté une prévalence de la sensibilisation cutanée immédiate à *Alternaria alternata* et à *Cladosporium herbarum* de 17.7% parmi 1132 sujets asthmatiques âgés de 20 à 44 ans. Ces auteurs ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de la sensibilisation à chacune des moisissures incluses dans l'étude, ou aux deux en même temps, au fur et à

mesure de l'augmentation du score de la sévérité de l'asthme avec un rapport des cotes de 2.34 (IC95% = 1.56-3.52) à partir du score d'asthme léger jusqu'à celui d'asthme sévère. Cette étude a suggéré que la sensibilisation aux moisissures, en particulier l'*Alternaria alternata*, était un facteur aggravant le score de la sévérité de l'asthme. Dans cette étude, les auteurs n'ont toutefois pas étudié le rôle de la sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus*.

2. Article original

Sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* et devenir fonctionnel de l'asthme

Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and functional outcome of asthma

Riad BENGHIDA¹, Heberto GHEZZO¹, Jean-Luc MALO¹

Titre court : Allergie à *Aspergillus* et fonction respiratoire

Adresse de correspondance: Jean-Luc Malo MD, Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 Ovest, boul. Gouin, Montréal, Canada H4J 1C5

Tél: [information retirée / information withdrawn] téléc.: [information retirée / information withdrawn] courriel: [information retirée / information withdrawn]

Résumé

Introduction

Malgré une forte prévalence dans la population asthmatique, la sensibilisation à l'*Aspergillus* n'a pas bénéficié du même intérêt en recherche que celui porté aux autres espèces de moisissures. Nous avons cherché à investiguer les variations du calibre bronchique chez l'asthmatique selon la présence ou l'absence de la sensibilisation à l'*Aspergillus*, en cours de suivi de cinq ans au moins.

Matériel et méthodes

133 sujets asthmatiques âgés entre 18 et 40 ans à la première évaluation, répartis en deux groupes, sensibilisés et non sensibilisés à *Aspergillus*, ont été appariés selon des critères d'âge, de sexe et de pourcentage de la valeur prédite du VEMS initial. Les paramètres examinés étaient cliniques, fonctionnels, allergologiques et thérapeutiques.

Résultats

Le déclin du VEMS était moins accentué dans le groupe sensibilisé à *Aspergillus* (-17 mL/an) par comparaison avec les témoins (-27 mL/an). Il existait également une différence entre la diminution de la capacité vitale forcée des sujets sensibilisés (-25 mL/an) et des témoins (-28 mL/an). Toutes ces différences étaient statistiquement non significatives.

Conclusion

Nous n'avons pas trouvé d'accélération du déclin fonctionnel respiratoire en fonction de la sensibilisation à l'*Aspergillus*. Au contraire, notre étude a montré une tendance non significative à un effet protecteur, quoique statistiquement non significatif.

Mots-clés : Asthme; *Aspergillus fumigatus*; volume expiratoire maximal seconde; hypersensibilité; champignons.

Summary

Introduction

Despite a high prevalence in the asthmatic population, sensitization to *Aspergillus* has not benefited from the same research interest as the other mould species. This study aims at investigating the role of the presence or the absence of *Aspergillus* sensitization in the deterioration of airway caliber in asthmatics over a five-year follow-up.

Material and methods

One hundred and thirty-three asthmatic subjects aged 18 to 40 years at the time of the first assessment were separated into two groups: those sensitized (cases) and those not sensitized (controls) to *Aspergillus* were matched according to the following criteria: age, gender and FEV1 (% pred). Clinical, functional, allergic and therapeutic parameters were studied.

Results

The FEV1 slope was less pronounced in the group sensitized to *Aspergillus* (-0.017 L/year) in comparison to the controls (-27mL/year). There was also a less noticeable slope of forced vital capacity in the sensitized subjects (-25 mL/year) as compared to the controls (-28 mL/year). All of these differences were not statistically significant.

Conclusion

We did not find any increase in the functional decline of FEV1 and the forced vital capacity regarding sensitization to *Aspergillus*. On the contrary, our study shows a protective effect, though this effect did not prove to be statistically significant.

Key-Words: Asthma; *Aspergillus fumigatus*; forced expiratory volume; hypersensitivity; fungi.

INTRODUCTION

Maladie multifactorielle, l'asthme est sous l'influence d'une multitude d'agents environnementaux qui en modulent l'expression clinique et le profil évolutif. Parmi ceux-ci, les moisissures jouent un rôle important. John Floyer a rapporté en 1698 (1) un cas de crise d'asthme survenue dans une cave à vin, environnement où pullulent les moisissures. En 1873, Charles Blackley (15) a souligné le rôle de deux espèces de moisissures (*Penicillium* et *Chaetomium*) dans le déclenchement des crises d'asthme.

Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur le rôle de l'*Alternaria alternata* une espèce particulière qui prédomine dans les climats tempérés. C'est ainsi que Harris (51) a mis en exergue le rôle de l'exposition à l'*Alternaria alternata* dans le déclenchement de manifestations allergiques chez les sujets sensibilisés aux moisissures. O'Hollaren et collaborateurs (56) ont montré que 10 des 11 enfants et adultes jeunes (91%) ayant eu un arrêt respiratoire dû à l'asthme, présentaient une réaction cutanée positive à *Alternaria alternata*, par opposition au groupe témoin composé de 99 asthmatiques sans antécédents d'arrêt respiratoire, chez lequel on retrouve cette sensibilisation dans 31% des cas. De plus, les auteurs ont noté la coïncidence des épisodes d'arrêt respiratoire avec la présence de l'*Alternaria alternata* dans l'atmosphère. Targonski et collaborateurs (57) ont observé un risque de décès 2.16 fois plus élevé (IC95% =1.31-3.56) chez la population asthmatique les jours où le compte des spores de moisissures dépassait le seuil de 1000 spores par mètre cube.

Récemment, Zureik et collaborateurs (55), dans le cadre de l'enquête *European Community Respiratory Health Survey*, ont rapporté une prévalence de la sensibilisation

cutanée immédiate à *Alternaria alternata* et à *Cladosporium herbarum* de 17.7% parmi 1132 sujets asthmatiques âgés de 20 à 44 ans. Ces auteurs ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de la sensibilisation à chacune des moisissures incluses dans l'étude, ou aux deux en même temps, au fur et à mesure de l'augmentation du score de la sévérité de l'asthme avec un rapport des cotes de 2.34 (IC95% = 1.56-3.52) à partir du score d'asthme léger jusqu'à celui d'asthme sévère.

L'*Aspergillus fumigatus* est un champignon microscopique ubiquitaire capable de coloniser les bronches et responsable de plusieurs maladies: asthme aspergillaire, aspergillose allergique bronchopulmonaire, pneumonie d'hypersensibilité, mycétome pulmonaire et aspergillose invasive (21). La prévalence de la sensibilisation de type IgE chez des sujets asthmatiques est de 20 à 30% selon les études (58;59). Des travaux ont montré en général que les asthmatiques présentaient une perte de la fonction respiratoire plus marquée que les sujets normaux (40 à 50 ml/année) (60-63). Comme l'*Aspergillus fumigatus* peut causer l'aspergillose bronchique qui s'accompagne de bronchectasies, on peut se demander si les sujets asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus* présentent une atteinte bronchique marquée par une détérioration fonctionnelle respiratoire accélérée. Il se pourrait en effet que, même sans causer des bronchectasies, la sensibilisation à l'*Aspergillus* puisse entraîner une atteinte bronchique menant à une accélération de la détérioration fonctionnelle en fonction de l'âge.

SUJETS ET MÉTHODES

Sujets

Tous les dossiers des patients asthmatiques, suivis ou ayant été suivis par trois cliniciens travaillant au service de pneumologie ont été examinés (n = 2661), et 149 satisfaisant les critères de sélection énumérés ci-devant ont été ainsi retenus.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants:

- Suivi d'au moins cinq années avec cinq évaluations réalisées durant cette période. Les visites devaient être effectuées à des intervalles réguliers.
- Non fumeur ou fumeur de moins de 10 paquets-années.
- Âge de 18 à 40 ans.
- Tests cutanés effectués à la première visite: test à l'*Aspergillus* positif pour les cas (trois mm ou plus sans dermographisme significatif et en présence d'une réaction de trois mm ou plus au phosphate d'histamine, 1 mg/mL; Le test à l'*Aspergillus* devait être négatif pour les témoins.

Les critères d'exclusion étaient :

- Autre maladie pulmonaire chronique
- Dermographisme supérieur à trois mm de diamètre lors des tests cutanés d'allergie.

Mode d'appariement

Les sujets sensibles à l'*Aspergillus fumigatus* ont été appariés à un ou deux témoins selon la disponibilité des témoins, c'est-à-dire deux le plus souvent (n = 29) et un dans 23 cas. Pour les sujets dont l'âge était inférieur à 25 ans, l'appariement s'est fait selon le sexe, la tranche d'âge (plus ou moins deux ans), le pourcentage de la valeur prédite du VEMS à

la première visite (avec 10% de différence au maximum, sauf pour les valeurs normales où une plus grande liberté a été tolérée ceci concerne quatre groupes appariés). Au-delà de 25 ans d'âge, le critère d'âge a été assoupli, et les sujets ont été appariés par tranche d'âge de cinq ans. Cette mesure a causé une baisse de l'effectif total à 133 sujets.

Paramètres examinés à la première visite

- Paramètres cliniques:

À chaque évaluation, l'état respiratoire clinique et fonctionnel a été noté dans le dossier.

L'exacerbation était définie comme un épisode de crise rapporté par le malade, ou précisé par le clinicien lors de son évaluation, et dans le deux cas, conduisant à la mise en branle du plan d'action (initiation ou augmentation de la médication antiinflammatoire).

- Paramètres fonctionnels:

Les paramètres fonctionnels retenus étaient le VEMS et la capacité vitale forcée (CVF) avant et après l'utilisation d'un agent bêta-2 adrénergique à courte action.

- Paramètres allergologiques:

Les tests cutanés par la méthode de la piqûre ont été effectués à la première évaluation. Les produits et allergènes testés étaient les suivants: sérum physiologique, phosphate d'histamine (1 mg/ml), pollen d'arbres, pollen d'herbe à poux, poussières mêlées, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, plumes, *Dermatophagoïdès Pteronyssinus*, *D. Farinae*, squames de chat, squames de chien, pollen de graminées, pollen d'armoises variées, pollen d'arbustes variées, blattes, squames de cheval.

- Paramètres thérapeutiques :

La médication antiasthmatique (bronchodilatateurs, stéroïdes inhalés, stéroïdes oraux) a été notée à chaque visite. Tous les sujets inclus dans cette étude prenaient des stéroïdes inhalés, parfois associés à des stéroïdes oraux en cure courte ou prolongée.

Paramètres examinés aux visites subséquentes

Aux visites subséquentes, seuls les paramètres cliniques, spirométriques et thérapeutiques ont été examinés.

TESTS STATISTIQUES

Le calcul de la pente de variation de chaque paramètre spirométrique a été effectuée par régression linéaire grâce au logiciel R 2.0.1 distribué gratuitement à partir du site du CRAN (*Comprehensive R Archive Network*). Un test de t pour valeurs appariées a été utilisé. Pour le test de t sur le déclin du VEMS, de la capacité vitale forcée et du rapport VEMS divisé par la capacité vitale forcée, la valeur de la pente du déclin pour les témoins appariés a été estimée à partir de la moyenne pour les deux témoins appariés. Concernant l'analyse des résultats pour les autres allergènes, un test de t pour valeurs indépendantes a été réalisé avec le logiciel SPSS version 12. L'examen des courbes a été réalisé pour chaque groupe séparément puisque la variabilité intersujets des valeurs de VEMS en pourcentage de la valeur prédite était trop importante pour considérer de regrouper tous les points de tous les sujets du groupe témoin et du groupe sensibilisé.

RÉSULTATS

D'âge comparable, 28 ans environ pour les deux groupes, les sujets sensibilisés à l'*Aspergillus* et les témoins ne présentaient pas de différence notable en ce qui a trait à la répartition quant au sexe et aux habitudes tabagiques (*Tableau I*). La période de suivie dans le cadre du devis de l'étude a été légèrement plus longue pour les témoins que pour le groupe sensibilisé à *Aspergillus*. Les paramètres spirométriques étaient équivalents dans les deux groupes, de même que la dose de stéroïdes inhalés estimée en début de suivi.

Les sujets sensibilisés à l'*Aspergillus* présentaient une légère tendance à une polysensibilisation aux allergènes ubiquitaires; en effet, la prévalence de la sensibilisation aux acariens et aux pollens était légèrement plus importante.

L'occurrence des exacerbations était identique dans les deux catégories de sujets, soit de l'ordre de 0.3 exacerbation par année. L'amélioration de la spirométrie après l'administration d'un bronchodilatateur à la première visite, quand elle était disponible, était à peu près identique dans les deux cas.

Nous avons documenté un déclin de la spirométrie dans les deux groupes de sujets (*Tableau II*). Le déclin était moins accentué quoique de façon non significative dans le groupe sensibilisé à *Aspergillus*, soit en moyenne -17 mL/an par comparaison avec -27 mL/an pour les témoins. De la même façon, il existait une différence non significative entre la diminution de la CVF des sujets sensibilisés et des témoins, cette différence étant néanmoins moindre pour les cas sensibilisés, le déclin moyen pour les cas était de -25 mL/an et, pour les témoins, de -28 mL/an. Nous avons examiné aussi si le seuil de positivité du test cutané à la piqûre pouvait influencer cette tendance; seuls les sujets dont

les tests cutanés à la piqûre étaient supérieurs à 6 mm pour l'*Aspergillus fumigatus* ont été évalués ainsi que les témoins qui leur étaient appariés selon les mêmes modalités. Seulement 17 sujets sensibilisés répondaient à ces critères. En ce qui concerne le VEMS, le déclin moyen était de -11 mL/an tandis que celui de la population témoin était de -26 mL/année. Le déclin annuel pour la CVF chez ce sous-groupe était de -14 mL/année pour les sujets sensibilisés et -24 mL/année pour les témoins (différences statistiquement non significatives).

Bien que le devis de notre étude soit de type comparatif par appariement, nous avons aussi examiné les pentes de déclin de la spirométrie en fonction de la sensibilisation ou l'absence de sensibilisation aux allergènes ubiquitaires, incluant d'autres moisissures. Cet examen a été effectué sans appairer les sujets. Le *tableau III* et le *tableau IV* montraient que la sensibilisation aux autres moisissures utilisées pour les tests cutanés et aux autres allergènes ubiquitaires, sauf pour les animaux domestiques, s'accompagnait d'un déclin moins marqué, quoique de façon non significative, des paramètres spirométriques.

Nous n'avons pas noté d'association statistiquement significative entre le pourcentage de la valeur prédite du VEMS à la première visite et la pente de déclin du VEMS ($r^2=0.02$) (*fig. 2*). De même, il n'existait pas d'association statistiquement significative entre le nombre moyen d'exacerbations mensuelles et la pente du VEMS d'une part ($r^2=0.03$), et la pente de la capacité vitale forcée d'autre part ($r^2=0.05$) (*fig. 3*) et (*fig. 4*). Nous avons aussi cherché à déterminer s'il existait une association statistiquement significative entre la réversibilité du VEMS à la première visite et la pente du déclin du VEMS; le coefficient de corrélation s'est avéré très faible et non significatif ($r^2=0.04$) (*fig. 5*).

Un procédé de lissage (64) a fourni une représentation (*fig. 6*), de la pente du VEMS rapporté à l'âge moyen, défini comme l'âge de première consultation additionné de la moitié de la durée de suivie. Ceci nous a permis d'identifier un âge moyen au dessous duquel les pentes semblaient présenter des différences importantes. L'analyse de ce sous-groupe (âge moyen inférieur à 34 ans) composé de soixante sujets, soit douze asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus* appariés à deux témoins chacun et douze autres appariés à un seul témoin chacun, révélait une différence qui n'atteignaient pas les valeurs usuelles de signification statistique ($p > 0.05$) aussi bien pour le VEMS que pour la capacité vitale forcée avant usage de bronchodilatateur.

DISCUSSION

Nous n'avons pas retrouvé d'accélération du déclin fonctionnel respiratoire en fonction de la sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* ou à d'autres allergènes ubiquitaires. Au contraire, notre étude a montré une tendance non significative à un effet protecteur, quoique cet effet n'ait pas été statistiquement significatif.

L'étude de Zureik et collaborateurs (55) a montré une association (rapport des cotes = 2.34; IC95% = 1.56-3.52) entre l'augmentation du degré de sévérité de l'asthme, précisé au moyen d'un score clinique et fonctionnel, et la sensibilisation à deux moisissures: *Alternaria alternata* et *Cladosporium herbarum*. Zureik et collaborateurs (55) ont utilisé trois indices pour identifier le degré de sévérité de l'asthme, soit le nombre d'exacerbations dans l'année précédente, la dose de stéroïdes et le calibre bronchique. Or, un des indices, soit le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédant l'étude, est un reflet de la maîtrise et non de la sévérité de l'asthme, tel que discuté par Cockcroft et Swystun (65) qui ont distingué les notions de maîtrise et de sévérité de l'asthme. Ross et collaborateurs (66) ont identifié comme indice de sévérité le recours à la salle d'urgence, qui, chez la population asthmatique exposée de façon significative aux moisissures tel qu'attesté par des prélèvements en milieu domestique, ont présenté une association positive (rapport des cotes de 2.8, quoique ce dernier ne soit pas statistiquement significatif). Dans notre étude de devis longitudinal rétrospectif, nous avons examiné spécifiquement la détérioration fonctionnelle en fonction du nombre d'années, ce qui a représenté un autre indice pertinent dans l'évaluation de la condition asthmatique.

Les valeurs du VEMS et de la CVF déclinent à partir du début de l'âge adulte, ce phénomène naturel est plus prononcé chez le sujet asthmatique, dont la fonction ventilatoire de base est en dessous de la normale. C'est ainsi que dans une étude longitudinale sur 15 ans, Lange et collaborateurs (45) ont établi que le déclin du VEMS est accéléré chez l'asthmatique adulte (≥ 20 ans) par rapport aux sujets non asthmatiques (38 mL/an contre 22mL/an; $p < 0.001$); de plus, ces auteurs ont mis en évidence le rôle aggravant du tabagisme dans ce déclin. Néanmoins, lors de cette étude, le diagnostic d'asthme a été établi sur la base d'un questionnaire auto-administré ; aussi, les auteurs ont assimilé les sujets anciens fumeurs aux non-fumeurs, sachant qu'aucune précision sur la dose de tabagisme cumulée n'a été rapportée. Ces chiffres ont été obtenus à partir de seulement trois évaluations spirométriques sur quinze années de suivi. Peat et collaborateurs (60) ont observé dans une étude longitudinale de 18 ans intéressant 92 asthmatiques adultes et 186 témoins un déclin toujours plus marqué chez l'asthmatique par rapport au sujet non asthmatique (50 mL/an et 35 mL/an respectivement). Schachter et collaborateurs (67) ont étudié les changements de la fonction spirométrique dans une population rurale, évaluant ce déclin à 24 mL/an par comparaison avec 6 mL/an pour le sujet normal. Dans toutes les études citées, l'apparente grande variabilité de ces changements de VEMS en fonction de l'âge peut s'expliquer par le mode de recrutement différent de ces populations d'asthmatiques et la présence de facteurs confondants, même si elles se sont accordées pour révéler un déclin plus rapide chez l'asthmatique. Notre étude n'a concerné que des asthmatiques, mais les changements notés (17 mL/année pour les asthmatiques sensibilisés

à *Aspergillus* et 27 mL/année pour les témoins) sont restés dans des valeurs de décroissance voisines de celles décrites dans la littérature

Ulrik (68) a revu de façon exhaustive les facteurs qui peuvent expliquer ce déclin accéléré du VEMS chez l'asthmatique. Ces facteurs incluaient le sexe, le tabagisme, la sévérité des symptômes, l'atopie, le niveau de base de la fonction pulmonaire, le degré d'hyperexcitabilité bronchique la réponse aux bronchodilatateurs et le traitement. Nous avons volontairement exclu les sujets ayant une histoire tabagique dépassant 10 paquets-année et ce, afin de pouvoir identifier le rôle de la sensibilisation à l'*Aspergillus* seule sur les variations de la spirométrie, et d'éviter le biais du «fumeur sain»(69). Il est possible que le tabagisme ait rendu justement l'effet de la sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* plus significatif. À ce titre, l'étude de Seymour et collaborateurs(70) est intéressante. Les auteurs ont établi que l'exposition à la fumée secondaire du tabac aboutissait dans le modèle murin sensibilisé à l'*Aspergillus fumigatus* à une accumulation de cellules exprimant les IgE plus importante chez les souris sensibilisés à l'*Aspergillus fumigatus* et exposées à l'air ambiant. Les auteurs ont établi par ailleurs qu'à la phase retardée, c'est-à-dire au-delà de 28 jours, les cytokines en provenance des cellules Th2 amorçaient une baisse significative tandis que l'interféron gamma diminuait. Les souris sensibles à l'*Aspergillus fumigatus* soumises au tabac ont montré une baisse significative des cytokines inflammatoires, y compris l'interleukine-6, par comparaison avec les souris sensibles mais non exposées au tabac. Ceci a démontré que la fumée de tabac altère la réponse IgE, en augmentant la production de NO et en diminuant la production de cytokines inflammatoires chez les souris sensibilisées à *Aspergillus*.

Le sexe est un facteur dont l'influence sur le pronostic de l'asthme reste controversée, même si la plupart des travaux tendent à démontrer qu'il n'exerce pas d'effet significatif. Des résultats contradictoires ont été retrouvés dans les travaux qui ont cherché à explorer l'impact de l'âge où débute la maladie, si bien qu'Ulrik (68) n'a pas retenu ce facteur comme intervenant dans le pronostic de l'asthme mais a insisté sur la sévérité des symptômes avec lesquels il a débuté. Cette sévérité a par ailleurs fait l'objet de plusieurs travaux qui ont mis en évidence un rôle dans le déclin des paramètres spirométriques. Il ne semble pas non plus que la durée de l'évolution de l'asthme, ni l'atopie, ni l'hyperréactivité bronchique, ni la réversibilité sous béta-mimétiques, ni l'hypersécrétion muqueuse associée à l'asthme ne réunit suffisamment d'évidences en faveur d'un effet sur ce déclin. Par exemple, l'atopie ne semble pas associée à un déclin accéléré du VEMS. De nombreux travaux, dont celui de Annesi et collaborateurs (71). Néanmoins, les résultats n'ont pas été unanimes puisque Villar et collaborateurs (42) ont mis en évidence un déclin accéléré du VEMS en présence d'atopie.

Ulrik (68) ont attiré l'attention sur le rôle positif des stéroïdes, particulièrement dans leur forme inhalée, sur ces paramètres. À ce titre, dans une étude récente conduite par Dijkstra et collaborateurs (72), les auteurs ont retrouvé dans une cohorte de 122 asthmatiques issus d'une population de 281 sujets asthmatiques présentant un asthme modéré à sévère, suivie sur une période de 23 ans, un déclin moindre en cas d'usage de stéroïdes, notamment chez les hommes avec un déclin de 20.6 mL/an en moins ($p=0.011$) contre seulement 3.2 mL/an chez les femmes ($p=0.73$). Cet effet a toujours été évident en cas de tabagisme de moins de cinq paquets-année, avec un déclin de 36.8 mL/an pour les

hommes ($p=0.0097$) et de 0.8 mL/an chez les femmes ($p=0.94$), la différence entre les deux sexes étant statistiquement significative ($p=0.045$). Cet effet protecteur des stéroïdes inhalés chez les hommes ayant fumé moins de cinq paquets-année, était dose dépendant, dans le sens où plus la dose était élevée moins le déclin est marqué ($p=0.006$).

Dans notre étude, tous les sujets prenaient des stéroïdes inhalés tout au long de leur suivi. La sensibilisation à certains allergènes exerçait un effet significatif sur l'accélération du déclin du VEMS. Weiss et collaborateurs (73) ont trouvé un déclin plus rapide chez une population adulte sensibilisée à deux extraits d'allergènes de blatte germanique, *Bla g1* et *Bla g2*, pour lesquels ils ont trouvé un déclin de 79.8mL/an et 40.81 mL/an respectivement.

L'appariement des sujets en fonction de la valeur de base de la spirométrie nous a permis d'éviter le biais appelé par nos collègues anglo-saxons le *Horse-Racing Effect* (74;75) , la vitesse de déclin du VEMS dépendant du niveau initial des valeurs spirométriques au début du suivi. Cette initiative a néanmoins conduit à un problème de taille de l'échantillon et par conséquent de puissance statistique. Nous avons en effet examiné la puissance de notre étude. En ce qui a trait au VEMS, principal indice spirométrique évalué, elle est voisine de 50% pour la détection d'une différence de 10 mL/an entre nos deux groupes. Bien que satisfaisante à nos yeux, cette puissance ne nous a pas permis d'exclure la possibilité d'un effet de la sensibilisation à l'*Aspergillus* sur le déclin de la fonction respiratoire. L'inclusion d'un plus grand nombre de sujets nous permettrait d'exclure de façon plus concluante la possibilité que la sensibilisation à l'*Aspergillus* ait quelque effet sur le déclin spirométrique. Cependant ceci serait

extrêmement étonnant vu que nos données montrent au contraire, une tendance non significative à un effet protecteur.

Dans notre étude, la présence de sensibilisation aux différents aéroallergènes a été documentée par un seul test réalisé au début du suivi. Or, le profil allergique peut subir des modifications au cours du temps (76) de même que le degré d'exposition à l'*Aspergillus*. D'autre part, le seuil de positivité ne semblait pas influencer nos résultats, l'analyse du sous-groupe avec des réactions cutanées au moins égales à six mm a conforté la tendance non significative à un effet protecteur de la sensibilisation à l'*Aspergillus*, bien que cette analyse s'est heurté à un problème de taille de l'effectif, rendant les résultats non significatifs.

Si la sensibilisation à certaines moisissures semble conférer à l'asthme un caractère plus sévère (35;55;77) des auteurs ont suggéré la possibilité d'évolution vers l'aspergillose allergique bronchopulmonaire chez une certaine catégorie d'asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus fumigatus* (77), bien que ceci n'ait pas été documenté formellement.

Une étude récente (78) sur le déclin des paramètres spirométriques réalisée dans une population d'asthmatiques a montré que le déclin du VEMS et de la CVF subit une variation dans le temps. Les auteurs ont démontré qu'il existait une fluctuation de la pente de déclin de la fonction respiratoire en fonction de l'âge. Ceci n'est pas nouveau puisque Ulrik et collaborateurs (63) ont en effet mis en évidence un déclin plus rapide chez les sujets présentant un asthme nouvellement diagnostiqué.

En conclusion, la sensibilisation à l'*Aspergillus* ne semble donc pas exercer un effet délétère sur la perte de la fonction respiratoire de l'asthmatique, tout au contraire elle

semble la protéger. Les facteurs exerçant une influence négative sur la fonction respiratoire méritent donc d'être étudiés plus à fond, en particulier ceux qui pourraient potentialiser le remodelage bronchique.

RÉFÉRENCES

- (1) Floyer J. A Treatise of the Asthma. 1698.
- (2) Blackley CH. Experimental research on the cause and nature of *Catarhus Aestivus* (hay fever or hay asthma). 1873.
- (3) Harris LH. Experimental Reproducibility of Respiratory Mold Allergy. The Journal of Allergy 1941; 12:279-289.
- (4) O'Hollaren M, Yunginger J, Offord K, Somers M, O'Connell E, Ballard D et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324:359-363.
- (5) Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:955-961.
- (6) Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ 2002; 325:411-418.
- (7) Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Müller NL. *Aspergillus*-related lung disease. Can Respir J 2005; 12(7):377-387.

- (8) Schwartz HJ, Citron KM, Chester EH, Kaimal J, Barlow PB, Baum GL et al. A comparison of the prevalence of sensitization to *Aspergillus* antigens among asthmatics in Cleveland and London. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62(1):9-14.
- (9) Malo J-L, Paquin R. Incidence of immediate sensitivity to *Aspergillus fumigatus* in a North American asthmatic population. *Clinical Allergy* 1979; 9:377-384.
- (10) Peat J, Woolcock A, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-9.
- (11) Ulrik C, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992; 47:14-8.
- (12) Weiss ST. Atopy as a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Epidemiological Evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S134-S136.
- (13) Ulrik CS, Lange P. Decline of Lung Function in Adults with Bronchial Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:629-634.
- (14) Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *J Am Statist Assoc* 1979; 74:829-836.
- (15) Cockcroft D, Swystun V. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1016-1018.

- (16) Ross M, Curtis L, Scheff P, Hryhorczuk D, Ramadrishnan V, Wadden R et al. Association of asthma symptoms and severity with indoor bioaerosols. *Allergy* 2000; 55:705-711.
- (17) Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339:1194-1200.
- (18) Schachter E, Doyle C, Beck G. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85:623-30.
- (19) Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13:904-918.
- (20) Becklake MR, Lalloo U. The 'Healthy Smoker': A Phenomenon of Health Selection? *Respiration* 1990; 57:137-144.
- (21) Seymour BW, Peake JL, Pinkerton KE, Kurup VP, Gershwin LJ. Second-hand smoke increases nitric oxide and alters the IgE response in a murine model of allergic aspergillosis. *Clin Dev Immunol* 12[2], 113-124. 2005.

Ref Type: Abstract

- (22) Annesi I, Neukirch F, Orvoen-Frija E, Oryszczyn MP, Korobaeff M, Doré MF et al. The Relevance of Hyperresponsiveness but not of Atopy to FEV1 decline Preliminary Results in a Working Population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:397-400.

- (23) Villar MTA, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The Influence of Increased Bronchial Responsiveness, Atopy, and Serum IgE on Decline in FEV1. A Longitudinal Study in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:656-662.
- (24) Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NHT et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and gender. *Thorax* 2005.
- (25) Weiss S, O'Connor G, DeMolles D, Platts-Mills T, Sparrow D. Indoor allergens and longitudinal FEV1 decline in older adults: the normative aging study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:720-725.
- (26) Peto R. The horse-racing effect. Statistical peculiarities of rates of change of medical parameters observed in progressive studies, with special reference to lung disease. *Statistical contributions to environmental problems (Proc IX Int Biometric Conf Vol II)* Boston 1976.
- (27) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal* 1977; 1:1645-1648.
- (28) Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:16-24.

- (29) Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan.Taruna, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* Antigens and Occurrence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Asthma. Chest 2005; 127:1252-1259.
- (30) Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. Eur Respir J 1999; 13:654-659.
- (31) Connolly CK, Prescott RJ. The Darlington and Northallerton Long Term Asthma Study: pulmonary function. BMC Pulmonary Medicine 2005; 5(2).

Tableau I. Données anthropométriques, cliniques, fonctionnelles et allergologiques de base

	Cas sensibilisés à <i>Aspergillus fumigatus</i> (n = 52)	Témoins non sensibilisés (n = 81)
Sexe (F/H)	29(55,8%)/23(44,2%)	52(64,2%)/29(35,8)
Âge (ans)	28.7 ± 6.6 (18.2 - 40.3)	28.2 ± 6.2 (18.0-38.5)
Atopie*	52 (100%)	76 (93.8 %)
Tabagisme (F/EF/NF)	2(3.8%)/4(7.7%)/46(88.5%)	9(11.1%)/1(1.2%)/71(87.7%)
Dose de stéroïdes inhalés (microgr/jour)		
à la première visite **	838.3 ± 621	803.8 ± 609
Durée de suivi (mois)	118.6 ± 57.1	148.9 ± 57.6
VEMS (% prédit)	81.2 ± 20.9	84.5 ± 18.2
VEMS/CVF (%)	85.3 ± 6.6	85.6 ± 2.5
Résultats des tests cutanés		
Acariens	44 (84.6 %)	43 (53.1 %)
Pollens	47 (90.4 %)	64 (79.0)
Moisissures	53 (100 %)	19 (23.5 %)
Animaux domestiques	46 (88.5 %)	66 (81.5 %)
Exacerbations (/an)	(0.35 ± 0.44)	(0.33 ± 0.32)
Réversibilité du VEMS (%) ***	12.3 ± 15.0 (n = 31)	14.8 ± 14.4 (n = 52)

Légende :

*: Définie comme étant la présence d'une réaction d'induration de ? 3 mm avec au moins un des pneumallergènes testés.

** en équivalent de béclo méthasone

*** Définie comme le VEMS post-bronchodilatateur moins le VEMS pré-bronchodilatateur, le tout divisé par le VEMS pré-bronchodilatateur x 100.

Tableau II : Pentes moyennes (L/an) des paramètres spirométriques des sujets sensibles à *Aspergillus fumigatus* et des témoins appariés

	Cas (52)	Témoins (81)
VEMS	-0.017 ± 0.05	-0.027 ± 0.04
CVF	-0.025 ± 0.06	-0.028 ± 0.05
VEMS/CVF (%)	0.10 ± 0.9	-0.26 ± 0.5

Tableau III : Résultats des pentes de déclin des trois paramètres spirométriques selon l'absence (non) ou la présence(oui) de la sensibilisation aux autres moisissures évaluées

		<i>VEMS</i>	<i>CVF</i>	<i>VEMS/ CVF (%)</i>
<u>Cladosporium</u>				
Non	<i>N</i>	94	94	93
	<i>Moyenne</i>	$-2.56.10^{-2}$	$-2.92.10^{-2}$	$-1.68.10^{-3}$
	<i>ET</i>	$4.56.10^{-2}$	$5.34.10^{-2}$	$6.04.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1998	-0.2714	-0.0168
	<i>Maximum</i>	0.0869	0.0771	-0.0219
Oui	<i>N</i>	39	39	39
	<i>Moyenne</i>	$-1.36.10^{-2}$	$-1.65.10^{-2}$	$-6.28.10^{-5}$
	<i>ET</i>	$5.06.10^{-2}$	$5.41.10^{-2}$	$9.10.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1285	-0.0899	-0.0340
	<i>Maximum</i>	0.1477	0.1973	0.0223
<u>Alternaria</u>				
Non	<i>N</i>	80	80	79
	<i>Moyenne</i>	$-2.39.10^{-2}$	$-2.67.10^{-2}$	$-2.17.10^{-3}$
	<i>ET</i>	$5.09.10^{-2}$	$6.06.10^{-2}$	$6.07.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1998	-0.2714	-0.0225
	<i>Maximum</i>	0.1477	0.1973	-0.1535
Oui	<i>N</i>	53	53	53
	<i>Moyenne</i>	$-1.94.10^{-2}$	$-2.36.10^{-2}$	$2.41.10^{-4}$
	<i>ET</i>	$4.15.10^{-2}$	$4.18.10^{-2}$	$8.23.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1285	-0.1076	-0.0340
	<i>Maximum</i>	0.0871	0.0831	0.0223

CVF : capacité vitale forcée; N : nombre de sujets; ET : écart-type

Tableau IV: Résultats des pentes de déclin des trois paramètres spirométriques selon l'absence (non) ou la présence (oui) de la sensibilisation à des allergènes inhalés ubiquitaires

		<i>VEMS</i>	<i>CVF</i>	<i>VEMS/ CVF (%)</i>
<u>Acariens</u>				
Non	<i>N</i>	46	46	46
	<i>Moyenne</i>	$-2.14.10^{-2}$	$-2.34.10^{-2}$	$-2.04.10^{-3}$
	<i>ET</i>	$4.46.10^{-2}$	$5.01.10^{-2}$	$6.06.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1998	-0.2714	-0.01681
	<i>Maximum</i>	0.0871	0.0805	0.0219
Oui	<i>N</i>	87	87	86
	<i>Moyenne</i>	$-2.24.10^{-2}$	$-2.66.10^{-2}$	$-7.60.10^{-4}$
	<i>ET</i>	$4.89.10^{-2}$	$5.58.10^{-2}$	$7.58.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1765	-0.2334	-0.0340
	<i>Maximum</i>	0.1477	0.1973	0.0223
<u>Animaux domestiques</u>				
Non	<i>N</i>	21	21	21
	<i>Moyenne</i>	$-4.04.10^{-2}$	$-5.36.10^{-2}$	$-2.53.10^{-3}$
	<i>ET</i>	$5.45.10^{-2}$	$5.96.10^{-2}$	$4.66.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1998	-0.2714	-0.01681
	<i>Maximum</i>	0.0647	0.0125	0.0074
Oui	<i>N</i>	112	112	111
	<i>Moyenne</i>	$-1.86.10^{-2}$	$-2.02.10^{-2}$	$-9.54.10^{-4}$
	<i>ET</i>	$4.53.10^{-2}$	$5.12.10^{-2}$	$7.45.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1765	-0.2034	-0.0340
	<i>Maximum</i>	0.1477	0.1973	0.0223
<u>Pollens</u>				
Non	<i>N</i>	22	22	22
	<i>Moyenne</i>	$-2.42.10^{-2}$	$-3.89.10^{-2}$	$-7.76.10^{-4}$
	<i>ET</i>	$5.29.10^{-2}$	$6.13.10^{-2}$	$6.98.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1998	-0.2714	-0.01681
	<i>Maximum</i>	0.0647	0.0332	0.0223
Oui	<i>N</i>	111	111	110
	<i>Moyenne</i>	$-1.86.10^{-2}$	$-2.28.10^{-2}$	$-1.29.10^{-3}$
	<i>ET</i>	$4.53.10^{-2}$	$5.20.10^{-2}$	$7.14.10^{-3}$
	<i>Minimum</i>	-0.1765	-0.2034	-0.0340
	<i>Maximum</i>	0.1477	0.1973	0.0219

CVF : capacité vitale forcée; N : nombre de sujets; ET : écart-type

Légende des figures

- Fig. 1 : Exemples de courbes de données de quelques malades obtenues avec le logiciel R.
- Fig. 2 : Valeur prédictive du pourcentage prédit du VEMS et la pente du déclin du VEMS
- Fig. 3 : Relation entre la pente du déclin du VEMS et l'occurrence d'exacerbations.
- Fig. 4 : Relation entre la pente de déclin de la CVF et l'occurrence d'exacerbations.
- Fig. 5 : Valeur prédictive de la réversibilité à la première consultation sur l'évolution ultérieure du VEMS.
- Fig. 6 : Lissage de la pente de déclin du VEMS en fonction de l'âge moyen.

fig. 1

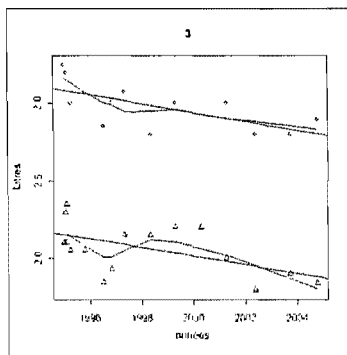
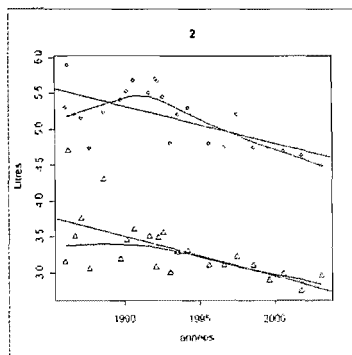
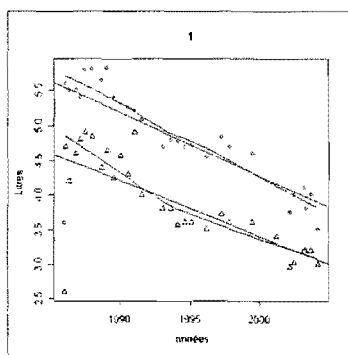


fig. 2

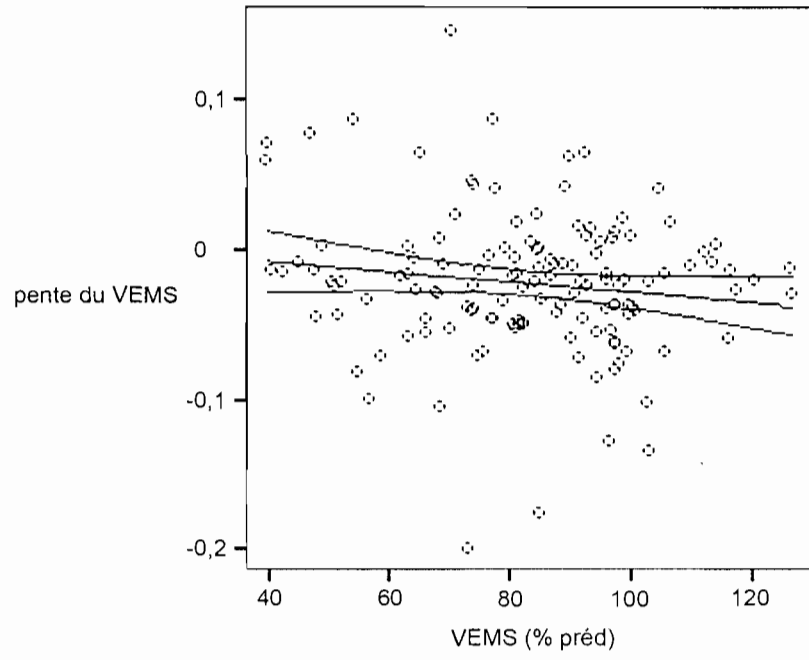


fig. 3

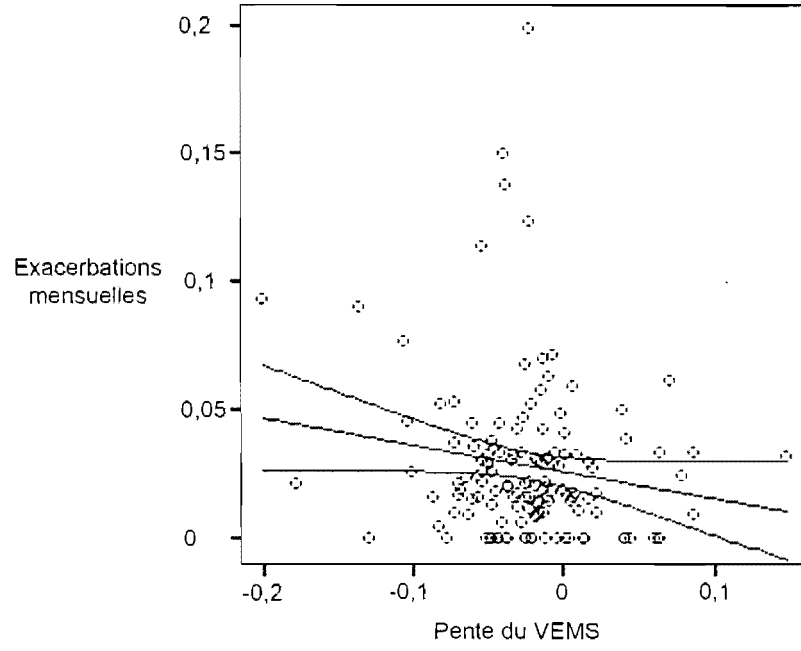


fig. 4

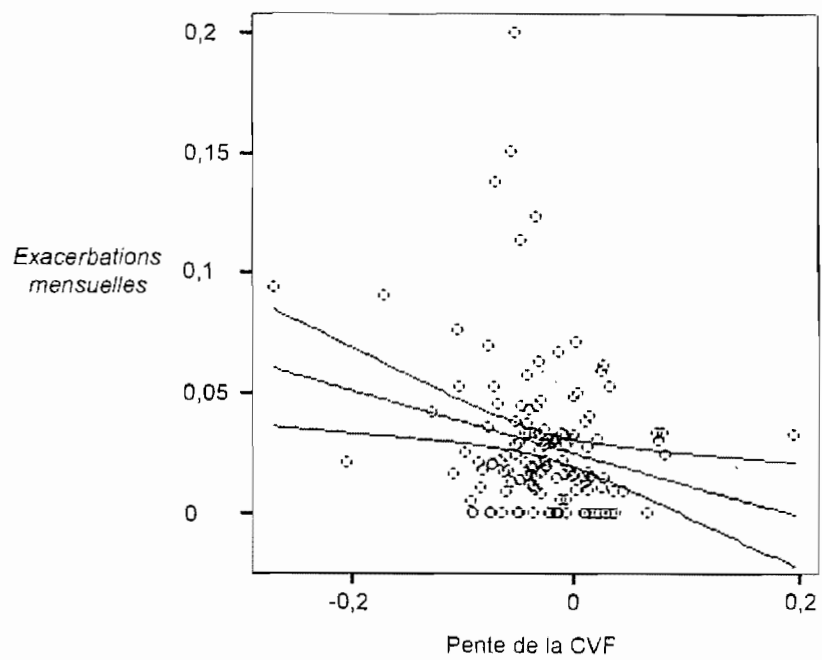


fig. 5

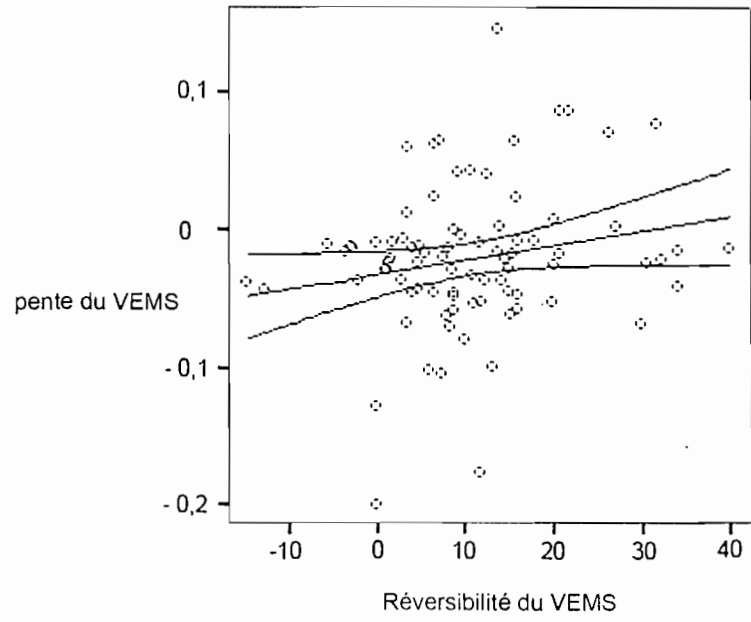
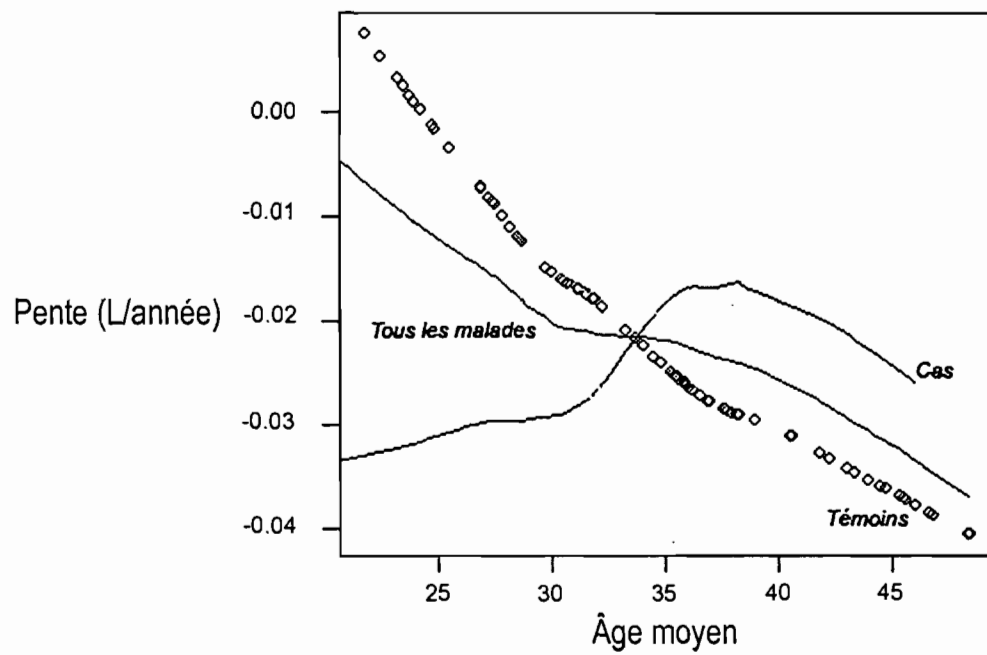


fig. 6



3. Discussion

Notre étude suggère qu'il existe une différence entre les valeurs du déclin des paramètres fonctionnels respiratoires examinés dans notre devis des asthmatiques sensibles à l'*Aspergillus* et des asthmatiques non sensibilisés. Cependant cet effet est protecteur et est plus évident en ce qui a trait à l'évaluation de la progression du VEMS avant usage de broncho-dilatateurs. Le VEMS est le plus fréquemment utilisé en pratique pour évaluer la fonction respiratoire de l'asthmatique. La seule présence de la sensibilisation cutanée à l'*Aspergillus* a conduit chez nos malades à une baisse du déclin du VEMS de 10 mL/année. La capacité vitale forcée a décrit la même tendance avec une différence plus modeste entre les deux groupes de malades.

De façon parallèle, la sensibilisation aux autres moisissures, *Alternaria alternata* et *Cladosporium herbarum* a suivi la même tendance évolutive. Ceci suggère un effet protecteur de l'ensemble des moisissures dans notre population d'asthmatiques.

Les bronches de l'asthmatique pourraient donc être protégés d'une détérioration trop rapide, telle qu'objectivée par le VEMS et la capacité vitale forcée.

L'existence de facteurs protecteurs potentiels dans la maladie asthmatique n'est pas nouvelle. Shaheen et ses collaborateurs (79) ont comparé la prévalence de l'asthme chez des adultes jeunes avec et sans antécédents de rougeole dans l'enfance, les résultats ont suggéré que la rougeole protège contre l'occurrence l'asthme (Risque=0.36; p=0.01). Récemment une équipe chinoise (80) a réalisé une étude randomisée en double aveugle

contre placebo incluant 120 asthmatiques répartis en quatre groupes. L'intervention consistait en l'injection d'une dose unique ou de plusieurs doses de BCG en intramusculaire à des doses différentes et d'évaluer l'occurrence des crises nocturnes ou diurnes, la dose de traitement nécessaire ainsi que les variations matinales et hebdomadaires du débit expiratoire de pointe. Parmi les paramètres évalués, le débit expiratoire de pointe a montré une amélioration significative au bout de 120, 150 et 180 jours de traitement dans les groupes ayant subi des injections répétées de BCG. Cette étude n'a pas cherché les effets au long cours sur la fonction respiratoire. Au vu de ces données qui montrent que les maladies infectieuses protègent de la survenue de l'asthme allergique, la polarisation Th1/Th2 est au centre du débat. Les lymphocytes T helper de type 1 produisent l'interféron gamma et l'interleukine 2 qui jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux, contrairement aux lymphocytes T helper de type 2, qui secrètent des interleukines impliquées dans la réaction inflammatoire et la production par les lymphocytes B d'immunoglobulines E (81). L'action des cellules Th1 inhibe l'action des cellules Th2 et vice-versa. Ce concept, connu sous le nom de théorie hygiénique, représente également la base théorique de l'action préventive de certaines infections virales et/ou bactériennes sur l'évolution de l'asthme (82). L'*Aspergillus fumigatus* est un allergène qui présente la particularité d'être un agent pathogène également. Tel que nous l'avons souligné précédemment, le pouvoir pathogène de l'*Aspergillus* est contrecarré par les mécanismes de défense immuns et mécaniques du poumon. Il est possible que la seule présence de cette moisissure dans les bronches soit responsable d'une déviation de la différenciation lymphocytaire vers le type Th1. À notre connaissance, la polarité Th1/Th2

n'a jamais été étudiée en ce qui a trait aux moisissures. L'effet protecteur serait lié à une modulation du processus inflammatoire. Cette hypothèse soulève beaucoup de questions. L'*Aspergillus*, en cas de colonisation bronchique chez l'asthmatique, est-il capable à lui seul d'inverser la polarisation ? Dans quelle mesure la déviation de la polarisation Th1/Th2 influence-t-elle le devenir du calibre bronchique chez l'asthmatique ? La présence de polysensibilisation a-t-elle un impact sur cette polarisation ? La sensibilisation isolée à l'*Aspergillus* entraîne-t-elle une évolution fonctionnelle différente ? L'effet de l'inflammation faisant intervenir les cellules Th1 est-elle moins délétère au calibre bronchique que l'inflammation faisant intervenir les cellules Th2 ? L'effet protecteur des autres espèces de moisissures dans notre étude va-t-il dans le sens d'une inversion de la polarisation Th1/Th2 ? Autant de questions soulevées par nos résultats auxquels il faudra plusieurs travaux pour y répondre.

Le déclin de la fonction respiratoire dépend de multiples facteurs qui interviennent aussi dans le risque de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. La sensibilisation à l'*Aspergillus fumigatus* représente-t-elle la première étape de cette maladie ? Notre étude n'a pas retrouvé d'évidences d'évolution vers l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et ce même chez les malades qui ont été suivis plus de dix ans. L'étude de Maurya et ses collaborateurs (77) a montré dans une cohorte de 105 sujets asthmatiques une sensibilisation dans environ le tiers des cas. Moins de 10% de ces asthmatiques répondaient aux critères diagnostiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, ceux-ci constituaient néanmoins 30 % des asthmatiques sensibles à l'*Aspergillus fumigatus*. Il

semble logique de proposer une recherche de cette maladie d'autant que la sensibilité à l'*Aspergillus fumigatus* est isolée chez l'asthmatique.

Un autre aspect de notre travail est à considérer, le fait que la corticothérapie inhalée avec parfois une corticothérapie orale associée puisse changer la progression du calibre bronchique. Les stéroïdes inhalés représentent la thérapeutique de choix chez l'asthmatique (83). Dans un modèle animal, Park et collaborateurs ont montré que les polynucléaires neutrophiles étaient responsables de la sévérité de l'allergie respiratoire due à l'*Aspergillus* (84). Nous pouvons donc supposer que les neutrophiles sont présents en grand nombre dans les bronches de l'asthmatique sensible à l'*Aspergillus*. Cependant, il semble que l'asthme avec prédominance de neutrophiles soit justement moins sensible aux stéroïdes (85). La thérapeutique devrait se montrer moins efficace dans ce cas. La piste des neutrophiles n'est pas l'unique explication, la polarisation Th1/Th2 pourrait aussi expliquer cet effet protecteur. Goleva et collaborateurs (86) ont établi dans une étude incluant neuf sujets asthmatiques et sept témoins que le traitement à base de beta-2 mimétiques à longue durée d'action et de stéroïdes entraînait une inhibition de la production des cytokines produites par les cellules Th1 mais ce traitement semble être sans effet sur les cytokines produites par les cellules Th2. Une meilleure sensibilité à la thérapeutique de nos asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus* pourrait être à l'origine de cet effet protecteur. Bien entendu, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes ne sont pas les seules cellules présentes dans l'environnement bronchique de l'asthmatique, chacune d'entre elles pouvant être, ou non, une explication de cette efficacité thérapeutique. Des questions demeurent toutefois sans réponse, quelle est la réalité du paysage cellulaire chez

l'asthmatique sensible à l'*Aspergillus*, et aux autres moisissures, et dans quelle mesure les stéroïdes influencent-ils le rôle de ces cellules ? Est-ce que cette influence s'exprime par un changement du pronostic fonctionnel de l'asthme ? Notre devis ne permet pas de répondre à ces questions, mais il trace la voie à d'autres études complémentaires.

Si nos analyses ont révélé qu'il existait une différence entre les valeurs du déclin des paramètres fonctionnels respiratoires examinés dans notre devis entre asthmatiques sensibles à l'*Aspergillus* et asthmatiques non sensibilisés, il est légitime d'admettre que la faible puissance statistique jette une ombre de doute sur nos résultats. Cependant, comme l'effet que nous avons constaté va dans le sens contraire à notre hypothèse, il est probable qu'il n'y a pas d'effet délétère de la sensibilisation à l'*Aspergillus* sur le devenir fonctionnel des asthmatiques sensibilisés. Des études supplémentaires incluant une population plus importante de malades pourra néanmoins trancher définitivement cette question. Soulignons par ailleurs que les Parmi les raisons qui peuvent expliquer les différences de déclin de cette étude et particulièrement le fait que les déclin semblent moins importants que dans la littérature, le nombre plus restreint de patients (133 contre plus de 17,000 dans l'étude de Lange et collaborateurs (45) ou plus de 1,100 patients pour l'étude Zureik et collaborateurs (55).

La durée de suivi minimale fixée pour notre devis est de cinq ans. Cette période est satisfaisante pour mettre en évidence une variation dans le profil fonctionnel pulmonaire. Tel que déjà mentionné, O'Driscoll et collaborateurs (87) ont mis en évidence la non linéarité du déclin des paramètres fonctionnels, un phénomène similaire étant observée dans

notre cohorte quoique moins franc. Ceci étant dit, il serait néanmoins intéressant d'observer cette population pour une durée plus longue.

La particularité de notre cohorte de malades est également un facteur important. Ce sont des patients suivis au service de pneumologie de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal en raison d'une présentation clinique plus sévère qui requièrent l'intervention d'un spécialiste. Cette population n'est pas représentative de l'asthmatique suivi par le médecin de famille.

L'évaluation du statut allergique aurait été mieux précisée par une analyse biologique au moyen d'un dosage des immunoglobulines. Ceci nous aurait permis de comparer nos résultats à une abondante littérature, cependant, le caractère retrospectif de notre étude ne s'y prêtait pas.

Notre étude soulève une question qui nous semble importante tant des évidences dans la littérature médicale s'accumulent : la sensibilisation aux moisissures est-elle constante dans le temps ? Des travaux montrent en effet qu'il peut survenir au cours du suivi d'un patient une modification de son statut allergique, tel que nous l'avons mentionné précédemment. Barbee et collaborateurs (76) ont montré que les résultats des tests cutanés à la piqure peuvent changer au cours de l'évolution, et présenter des variations de l'ordre de 20 % chez les enfants et les adolescents. Dans quelle mesure ce changement influence-t-il la progression des paramètres spirométriques ? Nolles et collaborateurs (88) ont noté une modification de la prévalence de la sensibilité à diverses moisissures en fonction de l'âge.

La sensibilisation aux moisissures tendait à s'estomper au fur et à mesure des années dans une population d'enfants, cette sensibilisation était maximale entre sept et huit ans.

Autre interrogation soulevée par notre étude; quelle est l'influence des variations saisonnières dans la concentration atmosphérique des moisissures sur le profil évolutif des paramètres spirométriques de nos malades ? Nous savons que durant les mois de juillet à septembre l'asthme accuse une aggravation clinique attestée par des crises d'asthme et des recours aux urgences plus fréquents voire même la survenue de cas mortels (89). Ces observations s'appliquent-elles à Montréal en ce qui a trait à la présence de l'*Aspergillus* dans l'environnement domestique ?

Nous avons utilisé pour notre travail des indices spirométriques pour comparer l'atteinte du calibre bronchique. Il serait intéressant de voir si la sensibilisation à l'*Aspergillus* peut avoir des impacts sur la composante inflammatoire et sur le remodelage bronchique chez les sujets sensibilisés par comparaison avec des sujets non sensibilisés. Une étude de la population cellulaire bronchique impliquée dans les mécanismes inflammatoires pourrait nous révéler d'autres différences entre les sujets sensibilisés et non sensibilisés à l'*Aspergillus fumigatus* ainsi qu'à d'autres moisissures.

4. Bibliographie

- (1) Floyer J. A Treatise of the Asthma. 1698.
- (2) Pirquet CV. Allergy. In: Blackwell Scientific Publications Oxford, editor. Clinical aspects of immunology. Gell, P.G.H and Coombs, R.R.A. 1966: 805-807.
- (3) Cooke RA, Vander Veer A. Human Sensitization. Journal of Immunology 1916; 1:201-305.
- (4) Coca AF, Cooke RA. On The Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. The Journal of Immunology 1922; VIII(3):163-182.
- (5) Arthur F.Coca, Ella F.Grove. Studies in Hypersensitiveness. XIII. A Study of the Atopic Reagins. J Immunology 1925; 10:445-465.
- (6) Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-Chemical Properties of Human Reaginic Antibody. IV. Presence of a Unique Immunoglobulin as a Carrier of Reaginic Activity. The Journal of Immunology 1966; 97(1):75-85.
- (7) Johansson SGO. Raised Levels of a New Immunoglobulin Class (IgND) in Asthma. The Lancet 1967;951-953.
- (8) Rackerman FM. A Working Classification of asthma. American Journal of Medicine 1947; 3:601-606.
- (9) Rackerman FM. A clinical study of one hundred and fifty cases of bronchial asthma. Arch Int Med 1918;(October):517-552.
- (10) Walker IC. Studies on the Cause and the Treatment of Bronchial Asthma. Jour Am Med Assn 1917; LXIX(5):363-367.
- (11) Humbert M, Menz Günter, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. Immunology Today 1999; 20(11):528-533.

- (12) Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9):813-824.
- (13) Pepys J. Types of allergic reaction. *Clinical Allergy* 1973; 3 (Supplement):491-509.
- (14) *International Union of Immunological Societies*. <http://www.allergen.org/list.htm>. 2005.

Ref Type: Electronic Citation

- (15) Blackley CH. Experimental research on the cause and nature of *Catarhus Aestivus* (hay fever or hay asthma). 1873.
- (16) Raper KB, Fennel DI. *Aspergillus fumigatus* group. In: The Williams & Wilkins Company, editor. *The genus Aspergillus*. Baltimore: 1965: 238-268.
- (17) Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee S-H, Kolattukudy PE, Corry DB. A Protease-Activated Pathway Underlying Th Cell Type 2 Activation and Allergic Lung Disease. *The Journal of Immunology* 2002; 169:5904-5911.
- (18) Pylkkänen L, Gullstèn H, Majuri M-L, Andersson U, Vanhal E, Määttä J et al. Exposure to *Aspergillus fumigatus* spores induces chemokine expression in mouse macrophages. *Toxicology* 2004; 200:255-263.
- (19) Bardana EJJ. The clinical spectrum of Aspergillosis- Part 1: Epidemiology, pathogenicity, infection in animals and immunology of *Aspergillus*. *Critical Review Clinical Laboratory Science* 1981; 13:21-83.
- (20) Philippe B, Germaud P. Aspergilloses chez l'immunocompétent. Vers une nouvelle classification? *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22(5):711-714.
- (21) Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Müller NL. *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 2005; 12(7):377-387.
- (22) Smyth JT, Adkins GE, Margaret L, Moore B, McWhite E. Farmer's lung in Devon. *Thorax* 1975; 30:197-203.
- (23) Richerdson HB. Hypersensitivity-Pathology and pathogenesis. *Clin Rev Allergy* 1983; 1:469-486.
- (24) Malo JL. Antifungal therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5):934-935.
- (25) Liebow AA. Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1-18.

- (26) Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111(4):497-537.
- (27) Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Royal Vancorcum PAN, editor. *Bronchitis. An International Symposium 27-29 April 1960. University of Groningen, The Netherlands.* 1961: 43-59.
- (28) Anthonisen NR. The British hypothesis revisited. *Eur Respir J* 2004; 23:657-658.
- (29) Reed C. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:539-547.
- (30) Saetta M, Turato G. Airway pathology in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl. 34):18s-23s.
- (31) Silva GE, Sherill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. *Chest* 2004; 126:59-65.
- (32) de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G et al. Incidence and remission of asthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:228-235.
- (33) van der Toorn LM, Overbeek SE, Prins J-B, Hogteden HCJJC. Asthma remission: Does it exist? *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:15-20.
- (34) Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90:480-4.
- (35) Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13:654-659.
- (36) Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, and the EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002; 57:607-613.
- (37) Rogers L, Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Klugh T et al. Asthma in the Elderly. Cockroach Sensitization and Severity of Airway Obstruction in Elderly Nonsmokers. *Chest* 2002; 122:1580-1586.
- (38) Siroux V, Oryszczyn M-P, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood

eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clinical and Experimental Allergy* 2003; 33:746-751.

- (39) Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-179.
- (40) Van Schayk CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA, Wever AMJ, Van Weel C. Interacting Effects of Atopy and Bronchial Hyperresponsiveness on the Annual Decline in Lung Function and the Exacerbation Rate in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1297-1301.
- (41) Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. Mortality and Decline in Lung Function in 213 Adults with Bronchial Asthma: A Ten-Year Follow Up. *Journal of Asthma* 1992; 29(1):29-38.
- (42) Villar MTA, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The Influence of Increased Bronchial Responsiveness, Atopy, and Serum IgE on Decline in FEV1. A Longitudinal Study in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:656-662.
- (43) Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin Test Reactivity to Common Aeroallergens and Decline of Lung Function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:561-566.
- (44) Weiss ST, O'Connor GT, DeMolles D, Platts-Mills T, Sparrow D. Indoor allergens and longitudinal FEV1 decline in older adults: The Normative Aging Study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(6):720-725.
- (45) Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339:1194-1200.
- (46) Sunyer J, Soriano J, Anto J, Burgos F, A Pereira, Payo F et al. Sensitization to individual allergens as risk factors for lower FEV1 in young adults. *Int J Epidemiol* 2000; 29:125-130.
- (47) Almind M, Viskum K, Evald T, Dirksen A, Kok-Jensen A. A seven-year follow-up study of 343 adults with bronchial asthma. *Dan Med Bull* 1992; 39(6):561-565.
- (48) Cibella F, Cuttitta G, Bellia V, Bucchieri S, D'Anna S, Guerrera D et al. Lung Function Decline in Bronchial Asthma. *Chest* 2002; 122(6):1944-1948.
- (49) Lin FJ, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* 1996; 53:753-756.

- (50) Fuortes LJ, Weih L, pomrehn P, Thorne PS, Jones M, Burmeister L et al. Prospective Epidemiologic Evaluation of Laboratory Animal Allergy Among University Employees. *Am J Ind Med* 1997; 32:665-667.
- (51) Harris LH. Experimental Reproducibility of Respiratory Mold Allergy. *The Journal of Allergy* 1941; 12:279-289.
- (52) O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in young with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-363.
- (53) O'Hollaren M, Yunginger J, Offord K, Somers M, O'Connell E, Ballard D et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-363.
- (54) Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:955-961.
- (55) Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002; 325:411-418.
- (56) O'Hollaren M, Yunginger J, Offord K, Somers M, O'Connell E, Ballard D et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-363.
- (57) Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:955-961.
- (58) Schwartz HJ, Citron KM, Chester EH, Kaimal J, Barlow PB, Baum GL et al. A comparison of the prevalence of sensitization to *Aspergillus* antigens among asthmatics in Cleveland and London. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62(1):9-14.
- (59) Malo J-L, Paquin R. Incidence of immediate sensitivity to *Aspergillus fumigatus* in a North American asthmatic population. *Clinical Allergy* 1979; 9:377-384.
- (60) Peat J, Woolcock A, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-9.
- (61) Ulrik C, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992; 47:14-8.
- (62) Weiss ST. Atopy as a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Epidemiological Evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S134-S136.

- (63) Ulrik CS, Lange P. Decline of Lung Function in Adults with Bronchial Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:629-634.
- (64) Cleveland WS. Robiust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *J Am Statist Assoc* 1979; 74:829-836.
- (65) Cockcroft D, Swystun V. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1016-1018.
- (66) Ross M, Curtis L, Scheff P, Hryhorczuk D, Ramadrishnan V, Wadden R et al. Association of asthma symptoms and severity with indoor bioaerosols. *Allergy* 2000; 55:705-711.
- (67) Schachter E, Doyle C, Beck G. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85:623-30.
- (68) Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13:904-918.
- (69) Becklake MR, Laloo U. The 'Healthy Smoker': A Phenomenon of Health Selection? *Respiration* 1990; 57:137-144.
- (70) Seymour BW, Peake JL, Pinkerton KE, Kurup VP, Gershwin LJ. Second-hand smoke increases nitric oxide and alters the IgE response in a murine model of allergic aspergillosis. *Clin Dev Immunol* 12[2], 113-124. 2005.
- Ref Type: Abstract
- (71) Annesi I, Neukirch F, Orvoen-Frija E, Oryszczyn MP, Korobaeff M, Doré MF et al. The Relevance of Hyperresponsiveness but not of Atopy to FEV1 decline Preliminary Results in a Working Population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:397-400.
- (72) Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NHT et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and gender. *Thorax* 2005.
- (73) Weiss S, O'Connor G, DeMolles D, Platts-Mills T, Sparrow D. Indoor allergens and longitudinal FEV1 decline in older adults: the normative aging study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:720-725.
- (74) Peto R. The horse-racing effect. Statistical peculiarities of rates of change of medical parameters observed in progressive studies, with special reference to lung disease. *Statistical contributions to environmental problems (Proc IX Int Biometric Conf Vol II)* Boston 1976.

- (75) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal* 1977; 1:1645-1648.
- (76) Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:16-24.
- (77) Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan.Taruna, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* Antigens and Occurrence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Asthma. *Chest* 2005; 127:1252-1259.
- (78) Connolly CK, Prescott RJ. The Darlington and Northallerton Long Term Asthma Study: pulmonary function. *BMC Pulmonary Medicine* 2005; 5(2).
- (79) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *The Lancet* 1996; 347:1792-1796.
- (80) Li J, Luo DF, Li SY, Sun BQ, Zhong NS. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide nucleotide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Chinese Medical Journal* 2005; 118(19):1595-1603.
- (81) Schwartz RS. A New Element in the Mechanism of Asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:857-858.
- (82) Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:158-171.
- (83) Barnes PJ. Inhaled Glucocorticoids for Asthma. *N Engl J Med* 1995; 332:868-875.
- (84) Park SJ, Wiekowski MT, Lira SA, Mehrad B. Neutrophils Regulate Airway Responses in a Model of Fungal Allergic Airways Disease. *The Journal of Immunology* 2006; 176:2538-2545.
- (85) Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-879.
- (86) Goleva E, Dunlap A, Leung DYM. Differential control of Th1 versus Th2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta-2 adrenergic agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1):183-191.

- (87) O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulmonary Medicine* 2005; 5(4).
- (88) Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(10):1564-1570.
- (89) Khot A, Burn R. Seasonal variation and time trends of deaths from asthma in England and Wales 1960-82. *Br Med J* 1984; 289:233-4.