



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Interactions moisissures et système immunitaire

Interactions of molds with the immune system

E. Fréalle^{a,*,b}, P. Gosset^b

^a Centre de biologie pathologie, laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Lille, 1, boulevard du Pr-Jules-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^b CHIL, center for infection and immunity of Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1019, UMR8204, université de Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France

Reçu le 13 février 2017 ; accepté le 15 février 2017

Mots clés : Asthme ; Moisissures ; Allergène ; Mycotoxine ; Réponse Th17

Keywords: Asthma; Mold; Allergen; Mycotoxin; Th17 response

Les moisissures sont à l'origine de différentes pathologies pulmonaires allergiques, telles que les mycoses bronchopulmonaires allergiques ou les pneumopathies d'hypersensibilité. Le lien entre la sensibilisation aux allergènes fongiques et la sévérité de l'asthme est bien établi. La diversité des espèces de moisissures retrouvées dans l'environnement et des composés produits rend cependant difficile la compréhension des mécanismes impliqués.

1. Sensibilisation aux moisissures chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques

Les principales moisissures associées à des pathologies allergiques appartiennent aux genres *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* et *Penicillium*, qui sont les plus fréquemment retrouvés dans les environnements intérieurs et extérieurs. La sensibilisation fongique, généralement déterminée par prick-test ou recherche d'IgE sériques, est fréquente chez les sujets asthmatiques, en particulier en cas d'asthme sévère (où la prévalence est estimée à 70 %), et chez les patients atteints de mucoviscidose. Chez les patients atteints de BPCO, des taux de 8,5 à 13 % ont été rapportés [1].

La prévalence de sensibilisation aux différentes moisissures n'est pas clairement connue. Pour *Alternaria*, qui est la moisissure la plus fréquemment explorée, des taux de 12–40 % ont été rapportés chez les patients atopiques. Dans les études comparant plusieurs moisissures, une fréquence plus

élevée de sensibilisation à *Alternaria* a été rapportée en Grèce et en Italie (12,6–13,5 %) chez des sujets asthmatiques ou suspects d'allergie respiratoire [2,3], alors que c'est *Aspergillus fumigatus* ($\pm$ *Penicillium chrysogenum*) qui prédomine au Royaume-Uni, avec des fréquences de 34,4–59,2 % [4,5] (Tableau 1). Une sensibilisation à *Cladosporium* ou *Penicillium*, mais également à d'autres moisissures, telles que *Trichoderma viride*, *Fusarium*, *Mucor* ou *Rhizopus*, a également été détectée dans certaines études. La sensibilisation à plusieurs allergènes fongiques est fréquente. Ainsi, en Suède, 25 % de 668 sujets sensibilisés à au moins 1 allergène étaient sensibilisés aux 17 allergènes fongiques testés [6].

2. Mécanismes impliqués

Les allergènes fongiques peuvent être des produits métaboliques sécrétés, ou des composés cytoplasmiques ou structuraux libérés lors de la lyse cellulaire. Les spores fongiques et fragments mycéliens sécrètent ou contiennent également d'autres éléments fongiques pouvant être responsables des effets cliniques observés, tels que les mycotoxines.

2.1. Allergie IgE-dépendante

Les réactions allergiques sont médiées par une réponse de type Th2, qui est associée à la production d'IgE spécifiques des allergènes rencontrés (réaction d'hypersensibilité de type I). Cent onze allergènes appartenant à 29 espèces fongiques, incluant notamment *A. fumigatus*, *A. alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium chrysogenum*, *Fusarium*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emilie.frealle-2@univ-lille2.fr (E. Fréalle).

Tableau 1

Fréquence de sensibilisation aux moisissures chez les sujets asthmatiques ou allergiques.

Pays	Italie	Grèce	Royaume-Uni		Suède
Sujets	Allergie respiratoire, $n = 3248$ [2]	Asthme atopique, $n = 1311$ [3]	Asthme sévère, $n = 121$ [4]	Asthme, $n = 431$ [5]	Donneurs de sang sensibilisés à ≥ 1 fungi, $n = 668$ [6]
Test utilisé	Prick-test	IgE	Prick-test	IgE	IgE
Fréquence de sensibilisation (%) : total	19,1	32	66	76,3	100
<i>Espèces les plus fréquemment testées</i>					
<i>Aspergillus fumigatus</i> ou sp.	2,4	5,0	32,2	34,4	53,7
<i>Alternaria alternata</i> ou sp.	12,6	13,5	15,7	19,0	57,5
<i>Cladosporium herbarum</i> ou sp.	2,5	7,4	17,4	14,9	48,8
<i>Penicillium notatum/chrysogenum</i>	1,5		16,5	20,7	46,4
<i>Candida albicans</i>	8,5		25,6	28,1	11,6
<i>A. fumigatus/P. chrysogenum</i>				59,2	
<i>A. alternata/C. herbarum</i>				5,6	
<i>Ascomycota</i>					
<i>Aureobasidium pullulans</i>					49,6
<i>Botrytis cinerea</i>			9,1	11,6	51,0
<i>Curvularia lunata</i>					48,7
<i>Drechslera rostrata</i>					52,7
<i>Epicoccum purpurascens</i>					47,2
<i>Fusarium proliferatum</i> ou sp.		3,4			49,9
<i>Phoma betae</i>					51,2
<i>Stemphylium herbarum</i>					54,9
<i>Trichoderma viride</i>					33,2
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ou sp.	1,9			17,0	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,4				50,4
<i>Zygomycota</i>					
<i>Mucor racemosus</i>					47,8
<i>Rhizopus nigricans</i> ou sp.		2,7			52,8

proliferatum ou *Rhizopus oryzae* ont été décrits à ce jour (<http://www.allergen.org>). Ces allergènes ont des fonctions biologiques diverses, telles que serine protéase, protéine ribosomale ou de réponse au stress (thioredoxine, catalase, superoxyde dismutase). La comparaison sur modèle murin d'extraits de moisissures à celle d'acariens indique des différences d'allergénicité selon les espèces. Ainsi, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Wallemia sebi*, *Cladosporium cladosporioides* ont une capacité plus faible d'induire une réponse allergique (nécessité de doses plus élevées et réponses plus faibles) que *T. viride* pour lequel une simple exposition induit une hyperréactivité bronchique plus importante que l'extrait d'acariens [7].

2.2. Potentialisation de la réponse allergique par les mycotoxines

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par les champignons sous certaines conditions pour permettre les interactions avec leur environnement. Une étude a montré que, sur modèle murin d'asthme, l'inhalation de gliotoxine (produite par *A. fumigatus*, *Penicillium* ou *Trichoderma*) ou l'ingestion de patuline (produite notamment par *Aspergillus* et *Penicillium*, et fréquemment retrouvée dans les jus de fruits) sont associées à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique, de l'inflammation et du remodelage [8]. Les auteurs suggèrent que les mycotoxines pourraient participer aux effets

liés à l'exposition aux moisissures en augmentant la réponse allergique par modulation de l'équilibre Th1/Th2 via des effets directs sur la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques et par l'induction d'un stress oxydatif.

2.3. Rôle de la voie Th17

En marge des mécanismes allergiques, l'implication de la voie Th17 dans la réponse anti-moisissures au cours des pathologies allergiques a été plus récemment mise en évidence. Ce rôle a notamment été démontré sur modèle murin pour *A. fumigatus*, pour lequel la production de cytokines Th2 est accompagnée de l'expression d'IL-17, qui persiste même lorsque la réponse Th2 diminue [9]. De même, *Aspergillus versicolor* induit une réponse Th17, une inflammation neutrophilique et une hyperréactivité bronchique modérée, alors que l'infection par *C. cladosporioides* est associée à une forte hyperréactivité bronchique, une éosinophilie et une réponse Th2 prédominante [10]. Par ailleurs, la réponse Th17 constitue un marqueur de sévérité dans l'asthme et est souvent associée à une faible réponse aux traitements.

3. Conclusion

De nombreuses moisissures sont potentiellement responsables d'effets respiratoires. Ces derniers sont communément

attribués à des mécanismes allergiques, mais des mécanismes non allergiques pourraient également être impliqués. Une meilleure compréhension du rôle des différentes espèces fongiques et de leurs métabolites, ainsi que des liens entre les réponses Th2 et Th1/Th17 au cours de l'allergie, pourrait permettre d'améliorer la prévention et la prise en charge diagnostique de ces infections, tout en favorisant le développement de cibles thérapeutiques plus spécifiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Pashley CH. Fungal culture and sensitisation in asthma, cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disorder: what does it tell us? *Mycopathologia* 2014;178:457–63.
- [2] Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1429–38.
- [3] Gioulekas D, Damialis A, Papakosta D, Spieksma F, Giouleka P, Patakas D. Allergenic fungi spore records (15 years) and sensitization in patients with respiratory allergy in Thessaloniki-Greece. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:225–31.
- [4] O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, et al. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1677–83.
- [5] Woolnough KF, Richardson M, Newby C, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy* 2017;47:48–56.
- [6] Soeria-Atmadja D, Onell A, Borgå A. IgE sensitization to fungi mirrors fungal phylogenetic systematics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 [1379e1–86e1].
- [7] Ward MDW, Copeland LB, Lehmann J, Doerfler DL, Vesper SJ. Assessing the allergenic potential of molds found in water-damaged homes in a mouse model. *Inhal Toxicol* 2014;26:474–84.
- [8] Schütze N, Lehmann I, Bönnisch U, Simon JC, Polte T. Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1188–99.
- [9] Murdock BJ, Falkowski NR, Shreiner AB, et al. Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* Conidia. *Infect Immun* 2012;80:1424–36.
- [10] Mintz-Cole RA, Gibson AM, Bass SA, Budelsky AL, Reponen T, Hershey GKK. Dectin-1 and IL-17A suppress murine asthma induced by *Aspergillus versicolor* but not *Cladosporium cladosporioides* due to differences in β -glucan surface exposure. *J Immunol* 2012;1200589.