

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Nicolas ARGOULON

Né(e) 14 février 1991 à Châteauroux (36)

Efficacité des Anti IL5 dans le traitement de l'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique en rechute après un traitement par corticostéroïdes oraux et anti fongiques.

Présentée et soutenue publiquement le **20 Octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Guillaume DESOUBEAUX, Parasitologie et Mycologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Cyrille HOARAU, Immunologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINTE-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile || BRUNAUT Paul | Psychiatrie d'adultes, addictologie |
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Diot, Professeur de pneumologie, Doyen de la faculté de médecine de Tours, merci de me faire l'Honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Marchand-Adam, Professeur de pneumologie, directeur de cette thèse. Merci de m'avoir encadré pour ce travail et pendant les quatre années de cet internat, ou vos conseils avisés m'ont soutenu.

A Monsieur le Professeur Plantier, Professeur de Physiologie, Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour vos conseils tout au long de cet internat.

A Monsieur le Professeur Desoubieux, Professeur de Mycologie-Parasitologie, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

A Monsieur le Docteur Hoarau, Docteur en Immunologie et Allergologie, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury, Merci de m'avoir ouvert les portes de votre service où j'ai pu découvrir l'Allergologie.

A Monsieur le Docteur Akiyo, je tenais à te remercier de manière formelle pour avoir été mon mentor, mon ami, durant toutes ces années. Je ne serais probablement pas arrivé jusqu'ici sans toi et tes conseils. Je suis tes traces dans cette même faculté où tu es passé quelques décades auparavant.

A Madame le Docteur Dupuy-Grasset. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la pneumologie. Sans toi je ne serais probablement pas là. Merci de m'avoir guidé toutes ces années. Je ne pourrais jamais t'en être assez reconnaissant.

A mes chefs de clinique, Dr Ghanem, Dr Campana, Dr Lisée, Dr Balavoine. Merci de m'avoir aidé dans les moments difficiles. Merci pour votre amitié et votre soutien dans les moments difficiles. Merci pour toutes ces moments partagés ensemble.

A tous les médecins du service de Pneumologie du CHRU de Tours, Dr Flament, Dr Mankikian, Dr Pichon, Dr Carmier, Dr Magro. Merci de m'avoir accompagné par votre présence et vos conseils tout au long de mon internat.

A tous les médecins de l'unité transversale d'allergologie, Dr Nouar, Dr Darenne, merci de m'avoir transmis tout ce savoir. Je suis heureux de faire partie des vôtres en novembre.

A toutes les équipes des services de Pneumologie et d'hôpital de jour, Merci pour votre patience et votre soutien dans les moments difficiles. Je suis heureux de pouvoir continuer mon post-internat avec vous.

A tous les médecins du Service de Pneumologie du CHR Orléans, Dr Morel, Dr Lemaire, Dr russier, Dr yaici, Dr Druelle, Dr Yaici. Merci de m'avoir accueilli et tant appris dans votre service. J'ai hâte de retravailler avec vous.

A tous les médecins et toutes les équipes du service de maladies infectieuses du CHR d'Orléans, Dr Prazuck, Dr Gubavu, Dr sève, Dr Niang, Dr Mille, Dr Hocqueloux, Mélanie, Chloé, Maureen, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour ce semestre passé parmi vous. Merci pour votre précieuse amitié.

A tous les médecins du service de Pneumologie du pôle santé léonard de Vinci, et plus particulièrement les Dr Diot, Dr Mouteaux et Dr Cherriaux, Dr henriet, merci d'avoir rendu possible ce travail par votre gentillesse et vos conseils.

A tous mes co-internes de pneumologie, Timothée, Marion T, Nafi, Camille, Marion f, Marion t, Marion p, Xing, Tilia et à tous les autres pneumologues, merci pour votre amitié et pour cette cohésion, comme je n'en avais jamais connu. Merci pour tous ces moments partagés ensemble et merci pour votre amitié. Au Dr Legue et à Betsega, merci pour votre soutien sans faille pendant ces semestres éprouvants passés ensemble, et suis heureux de vous compter parmi mes amis.

A Minaxi, je tenais à te remercier particulièrement pour ton soutien sans faille pendant ces deux dernières années. Merci pour ton amitié, maintes fois prouvée depuis. J'ai hâte d'être ton co-chef.

A tous mes co-internes des services d'infectiologie, de réanimation, Maxime, Mathilda, Thibault, Gaiane, Chadi, Kassem merci pour tous ces moments partagés ensemble, ces soirées et ces moments de fou rire.

A l'ancien aspirant Romain Richard et futur médecin, merci pour ton amitié durant toutes ces années, dans les moments tristes comme les moments les plus heureux. J'espère avoir été pour toi un ami toujours de bons conseils et pouvoir le rester encore longtemps. La route de l'internat est longue, mais quand toi aussi tu en seras à rédiger ces lignes, peut être penseras tu à moi.

A mon meilleur ami Thomas, que de chemins parcourus ensemble depuis le collège. Je suis fier que tu aies tu partager avec moi ces années, où notre amitié ne s'est jamais démentie, j'espère encore faire une longue route à tes cotés.

A mes amis Sébastien, Livia, Alexandre, Florian, Fabien et tous les autres. C'est peu dire que votre amitié aura été une bouffée d'air frais tout au long de ces années. Ne changez pas.

A mon ami Antoine, merci pour ton soutien sans faille depuis ce premier jour de pré-rentree en P1. Que de temps passé ensemble. Merci pour tout.

A Adrien, Je tenais à te remercier pour toutes ces soirées partagées à Orléans et ailleurs. J'espère que les suivantes s'avèreront nombreuses.

A mon oncle Gerald. Jamais je ne pourrais t'être assez redevable pour tout ce que tu as fait pour moi, pour m'avoir transmis le goût des études et la méticulosité. J'espère que tu as pu trouver le bonheur là où tu es.

A mes cousines Diane et Gersende, à mon cousin Vincent, à Cécile et à tous leurs enfants. Merci pour votre présence, vos conseils et toutes ces tranches de vie partagées avec vous. J'espère pouvoir vous retrouver rapidement. J'espère que ce travail pourra éveiller l'envie de découvrir la médecine chez vos enfants. Puissent-ils découvrir cette aventure.

A ma grand-mère Sylviane, qui a toujours été présente pour moi depuis ma plus tendre enfance. A la fois un roc, un soutien durant toutes ces années. Je voudrais te dédicacer ce travail, avec tout mon amour.

A mon grand-père Georges, j'espère que de là où tu es tu peux assister à la soutenance de cette thèse ; puisse-t-elle te combler de fierté.

Enfin, à mes parents, merci pour votre amour, votre soutien qui n'a jamais failli, et qui ne faillera jamais, vous qui avez tout sacrifié pour que je sois médecin, merci du fond du cœur. Ce n'était pas gagné et pourtant nous voilà ici. Une fois ce dernier cap franchi, j'espère que vous pourrez enfin vous accorder tout le bonheur du monde.

Table des matières

Abréviations	10
Résumé	11
Abstract	12
Introduction	13
Matériel et méthodes	14
Critères d'inclusion et d'exclusion de la population étudiée	15
Critères d'inclusion	15
Critères d'exclusion	15
Recueil des données patient	16
Méthodes de mesure des paramètres biologiques	16
IgE totales	16
IgE spécifiques aspergillaires m3	17
Sérologie anti-aspergillaire	17
Réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires.	17
Analyse statistique	17
Résultats	18
Caractéristiques cliniques de la population	18
Caractéristiques paracliniques de la population	19
Caractéristiques biologiques	19
Caractéristiques fonctionnelles	20
Caractéristiques scannographiques.	20
Étude comparative entre M0 et M6	20
Paramètres cliniques	20
Évolution des IgE totales entre M0 et M6	20
Reste des paramètres biologiques	21
Paramètres fonctionnels	21
Étude comparative entre M0 et M12	21
Paramètres cliniques	21
Évolution des IgE totales entre M0 et M12	21
Reste des paramètres biologiques	21
Paramètres fonctionnels	22
Suite de la prise en charge après 12 mois de traitement	22
Discussion	23
Un bénéfice clinique persistant, mais aucune amélioration fonctionnelle.	23
Anti IL5 et IgE totales à 6 mois de traitements.	23
Évolution à 12 mois de traitement	24
Une efficacité égale entre Mépolizumab et Benralizumab dans l'ABPA	25
Une absence de sevrage cortisonique significatif : quelles explications ?	25
Tolérance des anti IL5/Anti IL5R	25
Limitations et perspectives.	26
Conclusion	26
Bibliographie	27
Tableaux et figures	30
Annexes	35

Abréviations

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

ACT: Asthma Control Test

ATS: American Thoracic Society

BALT : Bronchus Associated Lymphoid Tissue

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CSO : Corticostéroïdes Oraux

CVf : Capacité Vitale forcée

DDB : Dilatations Des Bronches

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ERS: European Respiratory Society

IgE: Immunoglobuline E

IgG: Immunoglobuline G

IL 5 : Interleukine 5

IL5R: Interleukine 5 Récepteur

ISHAM: International Society for Human and Animal Mycology

mMRC: modified Medical Research Council

TVO: Trouble Ventilatoire Obstructif

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Résumé

Efficacité des Anti IL5/ anti IL5R dans le traitement de l'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique en rechute après un traitement par corticostéroïdes oraux et anti fongiques.

Introduction : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) se caractérise par une colonisation bronchique aspergillaire induisant des bronchospasmes récidivants chez des patients asthmatiques. La physiopathologie de l'ABPA implique une sécrétion d'IL5, responsable d'une infiltration bronchique hyperéosinophilique et de lésions histologiques pulmonaires. Les anti IL5/anti IL5R sont indiqués dans l'asthme sévère hyperéosinophilique. Ils réduisent les exacerbations de 50%, ont un effet d'épargne cortisonique (diminution de 30% des doses de corticostéroïdes) et améliorent les scores de qualité de vie. L'objectif de notre étude est de déterminer si les anti IL5/anti IL5R sont bénéfiques dans le traitement de l'ABPA.

Méthodes : Nous avons comparé les paramètres cliniques (scores de dyspnée mMRC, score de contrôle de l'asthme ACT, nombre annuel d'exacerbations), biologiques (IgE totales, éosinophilie), et fonctionnels (VEMS en pourcentage) à l'inclusion et à 6 et 12 mois de traitement par anti IL5/anti IL5R

Résultats : Parmi les 26 patients suivis au CHRU de Tours pour une ABPA, 6 patients présentaient une mucoviscidose et ont été exclus. Quinze patients ont présenté une rechute après traitement par CSO et anti fongique. Un patient est décédé avant d'avoir pu être traité, 4 autres se sont améliorés avec la reprise d'une corticothérapie orale. Nous avons donc inclus 10 patients.

A 6 mois de traitement, on observait une augmentation statistiquement significative des scores ACT (21 [16 ;24] p=0,028), une diminution significative du taux annuel d'exacerbations (0 [0 ;1] p=0,009). Le taux d'IgE totales avait diminué significativement par rapport à l'inclusion (641 [105 ;14358] p=0,004), avec une diminution médiane des IgE totales de 15%, ainsi qu'une normalisation de l'éosinophilie. Le reste des paramètres n'évoluait pas significativement. À 12 mois de traitement, on observait une poursuite de l'amélioration clinique avec une augmentation statistiquement significative des scores ACT (21,5 [14 ;24] p=0,049), une diminution significative des scores de dyspnée (1 [0 ;2] p=0,031), du taux annuel d'exacerbation (0,5 [0 ;2] p=0,034) ainsi qu'une stabilité du VEMS après traitement. On n'observait pas de différence significative des taux d'IgE totales par rapport à l'inclusion (1158 [74 ; 13842] p=0,769). On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative concernant la dose de CSO à 6 et 12 mois de traitement (M6 0 [0 ;20] p=0,109) (M12 0 [0 ;35] p=0,893). Quarante pourcent des patients étaient toujours sous anti IL5/anti IL5R après 12 mois de traitement. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave sous traitement.

Conclusion : Les anti IL5/anti IL5R montrent une efficacité clinique et biologique à 6 mois de traitement, et clinique, prolongée sur 12 mois de traitement. Ils pourraient constituer une alternative de traitement de seconde intention de l'ABPA.

Mots clés : Asthme, ABPA, Anti IL5/IL5R, IgE totales.

Abstract

Efficacy of IL5/IL5R inhibitors in the treatment of Broncho-Pulmonary Aspergillosis relapses after a corticosteroids and anti-fungal therapy.

Background: Broncho-pulmonary aspergillosis is caused by a bronchial colonization with aspergillus fulmigatus, resulting recurrent bronchospasms among asthmatic patients. Physiopathologically, ABPA implies a secretion of IL 5, which is responsible for an eosinophilic bronchial infiltration and for all the pulmonary lesions. IL5/IL5R inhibitors are used in hyperéosinophilic asthma. They reduce the exacerbation rate below 50%, have a cortico-sparing effect (reducing the corticosteroid doses from 30%) and increase the quality of life scores. The goal of this study is to determine whether or not the IL5/IL5R inhibitors are beneficial in the treatment of broncho-pulmonary aspergillosis.

Methods: we have collected the clinical (mMRC dyspnea score, asthma control score ACT, number of exacerbations per year), biological (Total IgE, Eosinophilia), functional (FEV1 in percentage) parameters after 6 and 12 months of treatment and made a comparison with the initial parameters at the inclusions.

Results: among the 26 patients followed in the CHRU Tours for an ABPA, 6 patients suffered from cystic fibrosis and thought have been excluded. 15 patients had a relapse after a treatment by corticosteroids anti fungi agents. 1 patient have deceased before any treatment, 4 others have seen their health improved with only the restart of a corticosteroid regimen. We have included 10 patients. After 6 months of treatment, we observed a statistically significant increase of the ACT score (21 [16 ;24] p=0,028), and a statistically significant decrease of the number of exacerbations (0 [0 ;1] p=0,009). The total IgE rate significantly decreased compared to inclusion (641 [105 ;14358] p=0,004), with a mean diminution of 21%, and a normalization of eosinophilia. The rest of parameters didn't evolve significantly. After 12 months of treatment, we observed the pursuit of the clinical improvement, with a significant increasing of the ACT score (21,5 [14 ;24] p=0,049) and a significant decrease of the dyspnea score (1 [0 ;2] p=0,031), of the annual number of exacerbations (0,5 [0 ;2] p=0,034). We also noted a global stability of the FEV1 after treatment. We didn't observe a significant modification of the total IgE rate (1158 [74; 13842] p=0,769), compared with the inclusion. We didn't find a significant modification of the corticosteroids dose after 6 or 12 months of treatment. Eighty percent of the patients were still on IL5/IL5R inhibitors after 12 months of treatment. No patient experienced critical adverse effect with this treatment.

Conclusion: IL5/IL5R inhibitors have proven a clinical and biological efficacy after 6 months of treatment, and clinical, prolonged after 12 months of treatments. They might be a sure alternative as a second intention treatment of ABPA.

Keywords : asthma, ABPA, IL5/IL5R inhibitors, total IgE

Introduction

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une pathologie complexe, compliquant une pathologie respiratoire préexistante avec atteinte de la clairance muco-ciliaire (asthme, BPCO ou mucoviscidose). Il s'agit d'une pathologie évoluant aux frontières de l'infectiologie et de l'immuno-allergologie [1].

La physiopathologie de la maladie implique une phase de colonisation de la muqueuse bronchique par l'aspergillus, qui va former des hyphae. Ces hyphae vont relarguer divers antigènes et protéases, qui vont attaquer les cellules épithéliales bronchiques [2]. Les cellules présentatrices d'antigène constituant le BALT, vont alors induire une très forte réponse T CD4+ Th2 (réaction d'hypersensibilité de type I selon Gell et Coombs, cf Annexe 1). Ces lymphocytes vont alors produire de l'IL5, d'IL4 et d'IL13 [3]. L'IL 5 est un puissant facteur chimio-attractant pour les éosinophiles, qui vont proliférer au niveau médullaire et affluer au niveau pulmonaire. Une fois au niveau pulmonaire, les éosinophiles vont dé-granuler leurs facteurs pro inflammatoires (major basic protein, eosinophil cationique protein, eosinophil derived neurotoxin), qui vont être responsables des lésions histologiques observées dans l'ABPA (réaction d'hypersensibilité de type IVb) [4]. Ces lésions correspondent d'abord à une atteinte péribronchovasculaire, alvéolaire [5] (cf annexe 2). En parallèle, on notera la mise en place d'une réaction d'hypersensibilité de type III, aboutissant à la production d'IgG spécifiques anti-aspergillaires [6].

L'ABPA se traduit cliniquement par la perte de contrôle d'un asthme préexistant avec des bronchospasmes récidivants, pouvant se compliquer d'atélectasies parfois proximales, ces deux éléments engageant potentiellement le pronostic vital [7]. Le phénotype des patients correspond à un asthme sévère hyperéosinophilique avec l'apparition et l'aggravation progressive de dilatations de bronches (DDB). Le diagnostic est posé bien souvent lorsque les DDB sont déjà présentes, et fait appel à des critères spécifiques, ayant évolué au fur et à mesure des nouvelles classifications (présentes en annexe 4 et 5) [1][8]. Les DDB évolueront alors pour leur propre compte, avec leurs propres complications, jusqu'à aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique [1].

Le traitement de référence consiste en une corticothérapie systémique à 0,5 mg/kg, avec une décroissance progressive sur six à douze mois [9]. Les rechutes sont fréquentes et concernent entre 25 et 50% des patients [11]. On y associe très souvent un traitement anti fongique (les azolés étant la référence), dans le but de diminuer la charge fongique et d'augmenter l'efficacité de la corticothérapie [10]. L'utilisation de ces traitements est limitée dans le temps (16 semaines

en général) du fait des nombreux effets secondaires des azolés. Dans 20 à 45% des cas, la maladie aboutit à une corticodépendance, parfois à doses élevées [12] [13].

De nouvelles biothérapies dans le traitement de l'asthme ont été mises sur le marché depuis les années 2000. L'Omalizumab a fait preuve d'une efficacité clinique et d'un effet d'épargne cortisonique chez environ 30% des patients atteints d'ABPA. Cependant son utilisation est limitée de par l'absence d'abaques pour les taux d'IgE > 1500 UI/L [14]. De nouvelles molécules, les anti IL5 et anti IL5R ont révolutionné la prise en charge des asthmes hyperéosinophiliques sévères, hors ABPA, en démontrant un effet d'épargne cortisonique de l'ordre de 30%, ainsi qu'une réduction du nombre d'exacerbations de 50% [15] [16], leur mécanisme d'action est décrit en Annexe 3. Quelques patients atteints d'ABPA ont été traités par Mépolizumab et Benralizumab, avec succès. Cependant, ces case reports ne comportaient qu'un nombre très restreint de patients (8 en tout, détaillés en annexe 4) [17]. Une seule étude a évalué le bénéfice à 6 mois du Mépolizumab chez 20 patients atteints d'ABPA.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le bénéfice en vie réelle des anti IL5 à 6 et 12 mois chez 10 patients ayant une ABPA en rechute.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective mono centrique au sein du service de Pneumologie du CHRU de Tours, portant sur les patients atteints d'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique suivis pendant la période allant de Janvier 2018 à Septembre 2020.

Comme le prévoit la législation française, un accord du comité d'éthique ainsi qu'un consentement éclairé des patients ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective. Cependant, nous avons demandé l'approbation du groupe éthique d'aide à la recherche clinique du CHRU de Tours, qui a rendu un avis favorable et a enregistré la déclaration sous le numéro 2020-018. Une déclaration à la CNIL a été réalisée conformément à la législation en vigueur.

Le dosage des IgE totales est le biomarqueur habituellement utilisé pour évaluer l'activité de l'ABPA. Le critère de jugement principal a été l'évolution des IgE totales à 6 mois de traitement. Les critères de jugement secondaires comprenaient l'évolution des IgE totales à 12 mois, l'évolution du VEMS, des scores ACT, mMRC, le taux annuel d'exacerbations et l'éosinophilie, évalués à 6 et 12 mois de traitement.

Critères d'inclusion et d'exclusion de la population étudiée.

Critères d'inclusion

Tous les patients devaient avoir eu un diagnostic d'ABPA certain comme défini dans les critères de l'ISHAM Working group (annexe 4) ou par Patterson et Greenberger (annexe 5), et être suivis au CHU entre Janvier 2018 et Septembre 2020.

Tous les patients devaient avoir été traités antérieurement selon le schéma classique corticothérapie associée à un antifongique azolé. Les patients pouvaient ou non être sous une corticothérapie au long cours.

Tous les patients devaient présenter une dégradation de leurs paramètres respiratoires cliniques (exacerbations répétées traitées par une majoration de la corticothérapie, sans nécessité formelle d'hospitalisation, majoration de dyspnée, perte de contrôle de l'asthme sur le questionnaire ACT), fonctionnels (attestés par une mesure du VEMS et du rapports VEMS/CVf) ou biologiques (majoration des IgE totales de plus de 25% comparé au nadir, majoration ou réapparition d'une hyper éosinophilie > 300 éléments/mm³).

Les patients devaient bénéficier d'une thérapeutique par anti IL5 ou anti IL5R, que ce soit le Mépolizumab ou le Benralizumab pendant au moins un an et avoir un suivi régulier comprenant deux mesures à 6 mois d'intervalles des paramètres cliniques (score ACT, dyspnée cotée selon le score mMRC et taux annuels d'exacerbations), fonctionnels (EFR avec mesures du VEMS, et de la Cvf) et biologiques (mesure des IgE totales et contrôle de la numération formule sanguine).

Critères d'exclusion

Ont été volontairement exclus les patients mineurs et les patients atteints de mucoviscidose. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données fiable sur l'utilisation des anti IL 5 dans cette population particulière, hormis trois case reports [27]. Les biais de confusion possibles dans cette population sont beaucoup trop nombreux, raison pour laquelle nous avons décidé de les exclure d'emblée (infections concomitantes à *Pseudomonas aeruginosa*, cures itératives d'antibiotiques). Ont été exclus tous les patients n'ayant pas été traités antérieurement par corticoïdes et azolés, ainsi que ceux n'ayant pas bénéficié d'au moins un an de traitement par anti IL 5.

Enfin, les patients ne devaient pas être sous Omalizumab.

Recueil des données patient.

Nous avons collecté les caractéristiques cliniques générales des patients : âge, sexe, poids, taille, tabagisme éventuel, notion d'asthme ou de BPCO et antécédents notables tels que la présence d'une polypose naso-sinusienne, d'une sinusite chronique, d'un DICV. Étaient également notées les durées d'évolution de l'asthme en année, réparties en 3 classes (inférieure à 10 ans, comprise entre 10 et 20 ans et supérieure à 20 ans).

Nous avons collecté les données ayant servi au diagnostic initial d'ABPA : IgE totales et IgE spécifiques, tests cutanés avec recherche de sensibilité à l'Aspergillus, hyperéosinophilie, sérologie aspergillaire, critères cliniques et radiologiques et nous les avons comparées aux critères de références de diagnostic de l'ABPA, critères issus de l'ISHAM et réévalués en 2013, ainsi qu'aux critères de Patterson, plus anciens (Annexes 1 et 2).

Les données récoltées concernaient aussi le traitement initial (corticothérapie et anti fongiques), la présence éventuelle d'une corticothérapie systémique au long cours (durée chiffrée en mois et dose en mg/j d'équivalent prednisolone) ou d'anti fongiques au long cours (durée en semaines), le nadir des IgE totales et la survenue de rechutes (définies comme une majoration des IgE totales corrélée avec une dégradation clinique), quantifiée en numérique. Nous avons également relevé les dernières données scannographiques disponibles, à la recherche de dilatation de bronches, d'impactions mucoïdes, d'atélectasies.

Le début du traitement par anti IL 5 est défini comme M0. Les données rétrospectives des évaluations à 6 mois en médiane (entre 3 et 9 mois) et 12 mois en médiane (entre 10 et 14 mois) ont été collectées, et comprenaient les dosages biologiques (IgE totales, mesure de l'éosinophilie), les paramètres fonctionnels (mesures du VEMS et du rapport VEMS/CVF), et les paramètres cliniques comprenant les scores de dyspnée selon mMRC, le score de contrôle de l'asthme ACT, la survenue d'exacerbations, la pression thérapeutique comprenant la corticothérapie systémique en mg/j et la prise d'antifongiques.

Méthodes de mesure des paramètres biologiques.

IgE totales

Les IgE totales étaient déterminées par méthode immuno-enzymatique (méthode ELISA) sur un automate UNICAP 250. Le seuil de positivité au CHU était de 30 kUI/L, pour une normale inférieure à 100 UI/L. Concernant les dosages réalisés en laboratoire de ville, la méthode était sensiblement identique, le seuil de positivité était de 30 UI/L, pour une normale haute inférieure

à 158 kUI/L. Les kits de dosages immuno-enzymatiques des IgE totales étant standardisés, la mesure est jugée reproductible.

IgE spécifiques aspergillaires m3

Les IgE spécifiques aspergillaires m3 étaient mesurées par méthode immuno-enzymatique sur un automate UNICAP 250, par méthode du sandwich dont le seuil de positivité était de 0,10 kUI/L. Les IgE spécifiques du sérum sont prises en sandwich entre des IgE fixées sur un support solide et des anticorps anti IgE marqués, dont l'importance du signal de marquage est corrélée au taux d'IgE.

Sérologie anti-aspergillaire

Les IgG anti-aspergillaires étaient recherchées par méthode ELISA avec mesure de la densité optique, sur un lecteur de plaque (analyseur muliskanfc de thermo-scintific) avec des kits de réactifs mastazyme – ELISA aspergillus fumigatus. Suivant le titre obtenu, le résultat était confirmé par immunoelectrophorèse en utilisant des extraits allergéniques totaux. L'automate était le CONSORT E865. Le seuil de positivité de l'ELISA était de 25 UA/L, les résultats étaient par la suite exprimés en arcs de précipitation.

Réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires.

Les EFR ont été réalisés au CHRU de Tours, selon les recommandations ATS/ERS en vigueur et comprenaient une mesure dans une cabine de pléthysmographie du volume expiratoire maximal par secondes (VEMS), de la capacité vitale forcée (CVf) ainsi que rapport de Tiffeneau (VEMS/Cvf) et de la capacité pulmonaire totale (CPT).

Analyse statistique.

Les résultats ont été présentés en médiane avec un intervalle [minimum ; maximum]. Le test apparié de Wilcoxon a été utilisé pour comparer l'évolution des IgE totales entre l'inclusion (notée M0) et 6 mois de traitement (noté M6) ainsi qu'entre l'inclusion et 12 mois de traitement (noté M12). La démarche a été identique concernant le VEMS en pourcentage, les scores ACT, le nombre d'exacerbations et le score de dyspnée mMRC. Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Cette analyse a été réalisée au moyen du logiciel XLSTAT 2020 v20.06

Les statistiques descriptives ont été réalisées au moyen du logiciel EXCEL 2016.

Résultats

Caractéristiques cliniques de la population.

Vingt-six patients étaient suivis pour une ABPA au CHRU de Tours. Six patients étaient atteints de mucoviscidose et ont été exclus. Parmi le reste des patients, quinze ont présenté une rechute après un traitement par CSO et anti fongique. Une patiente est décédée d'une infection respiratoire avant de pouvoir bénéficier d'un traitement anti IL5, quatre autres patients se sont améliorés avec la reprise des corticoïdes seuls. Dix patients ont donc été inclus dans notre étude (flow chart disponible en figure 1.1). Quatre patients étaient traités par Mépolizumab, et six par Benralizumab.

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1.

Les patients étaient âgés en médiane de 57 ans [44 ;77]. Le sex-ratio M/F était de 0,4, avec 7 femmes pour 3 hommes. Tous les patients étaient asthmatiques et 70% des patients avaient un asthme évoluant depuis plus de 20 ans. Deux patients présentaient un DICV, 3 patients une polypose naso-sinusienne et 3 autres une sinusite chronique, une patiente présentait un antécédent de tuberculose ganglionnaire favorisée par le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde, enfin, 3 autres patients n'avaient pas d'autres antécédents notables. Aucun patient n'avait d'intoxication tabagique.

La durée médiane d'évolution de l'ABPA était de 5,3 ans [2 ;7]. Tous les patients présentaient une ABPA diagnostiquée selon les critères de Patterson et 4 patients sur 10 rentraient dans les critères de l'ISHAM 2013. Tous les patients avaient été traités par l'association corticoïdes et itraconazole. Cinq patients étaient sous corticothérapie systémique au long cours à l'initiation du traitement anti IL5/anti IL5R, avec une dose médiane de 2.5mg/j [0 ;60] en équivalent prednisone. L'ancienneté médiane de traitement par CSO était de 24 mois [2 ;60].

Il n'y avait pas de différence des doses de CSO 6 mois avant, où la dose médiane était de 3.5 mg/L en équivalent prednisolone [0 ;40]. Trois patients ont justifié la reprise d'un traitement anti fongique dans les 6 mois avant. L'ancienneté médiane de traitement par anti fongiques était de 16 semaines [6 ;16].

A l'inclusion, tous les patients présentaient un asthme non contrôlé cliniquement, avec un score ACT médian à 16/25 16 [11 ;19]) et une dyspnée médiane mMRC à 2 ([1 ;3]). Le nombre médian d'exacerbation par an avant traitement était de 1 [1 ;2].

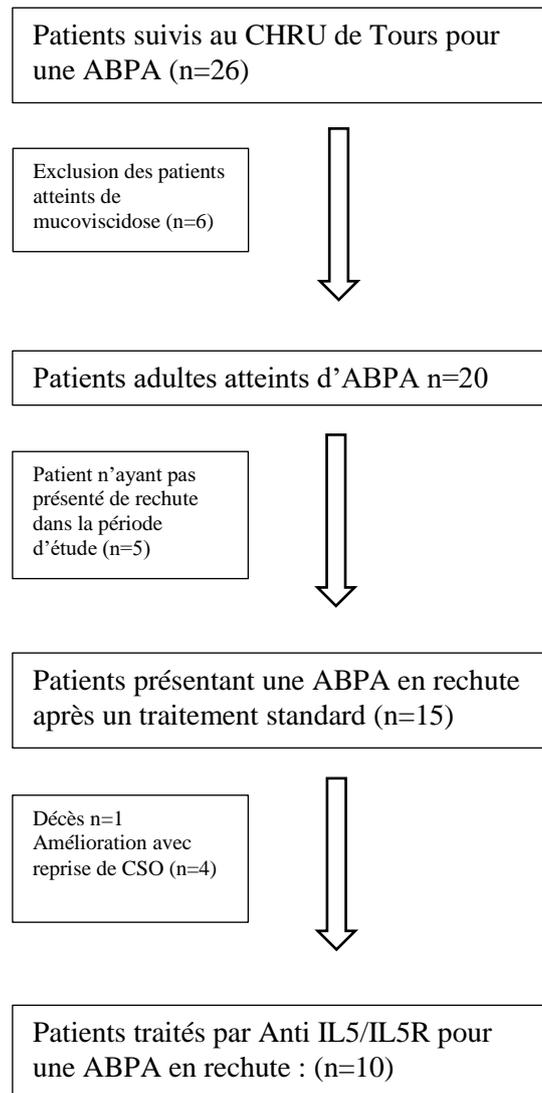


Figure 1.1 Diagramme des inclusions dans l'Étude. ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique. CSO : Corticostéroïdes Oraux.

Caractéristiques paracliniques de la population.

Caractéristiques biologiques

Au diagnostic, tous les patients présentaient une sensibilisation à l'Aspergillus, démontrée par la positivité des IgE spécifiques aspergillaires m3, dont le taux médian était de 5,22 kUI/L [0,54 ;89,9]. Cinquante pourcent des patients présentaient des IgE totales supérieures à 1000 UI/L, et tous les patients présentaient des IgE totales supérieures à 417 UI/L. le taux médian des IgE totales au diagnostic était de 900 UI/L [420 ;10000]. Seuls 30% des patients avaient une sérologie anti-aspergillaire IgG positive, avec en médiane 3 arcs de précipitation. Soixante-dix pourcents des patients présentaient une hyper éosinophilie supérieure à 500 éléments par mm³, pour une éosinophilie médiane à 824 éléments par mm³.

Le nadir des IgE totales médian après le traitement de référence était égal à 501 UI/L [52 ;6446]. A l'inclusion des patients, le taux médian d'IgE totales était 870 UI/L [56 ;16084], l'éosinophilie médiane à 825/mm³ [300 ;1170].

Caractéristiques fonctionnelles

Les patients présentaient un VEMS médian à 80% [32 ;104%], ainsi qu'un rapport VEMS/CVF médian à 68,2% [32 ;91%]. Soixante pourcent des patients présentaient un VEMS supérieur à 70%. Un seul patient présentait un VEMS inférieur à 40%.

Caractéristiques scannographiques.

Tous les patients avaient bénéficié d'un scanner dans les dix-huit mois précédant le début du traitement. Quatre-vingt-dix pourcent des patients présentaient des dilatations de bronche et 70% des patients présentaient des impactions mucoïdes. Malheureusement, aucune mesure de densité de ces impactions n'avait pu être réalisée. Un seul patient présentait un scanner thoracique sans anomalie décelable.

Étude comparative entre M0 et M6.

Paramètres cliniques

On observait un meilleur contrôle de l'asthme avec une augmentation statistiquement significative du score ACT à 6 mois de traitement (21 [16 ;24]) par rapport à l'inclusion (16 [11 ;19]) $p=0,028$, avec une augmentation médiane de 3,9 points [0 ;13].

On observait également une réduction significative du taux annuel d'exacerbations à 6 mois de traitement (0 [0 ;1]) par rapport à l'inclusion (1[1 ;2]) $p=0,009$.

On n'observait pas d'amélioration significative de la dyspnée à 6 mois de traitement (1,5 [1-2]) par rapport à l'inclusion (2 [1 ;3]) $p=0,058$.

Il n'existait pas de différence significative entre la dose de CSO à 6 mois de traitement (0 [0 ;20]) par rapport à l'inclusion [2,5 [0 ;60] $p=0,109$. On notera tout de même qu'en valeur absolue 2 patients ont pu être sevrés durablement de la corticothérapie (soit 40% des patients sous corticoïdes).

Évolution des IgE totales entre M0 et M6

Lorsque l'on comparait l'évolution des IgE totales à six mois de traitement par rapport à l'inclusion, on constatait que les taux d'IgE totaux à M6 (641 [105 ;14358]) étaient significativement plus bas que ceux à M0 (870,5 [56-16084]) $p=0,004$. Un seul patient avait vu ses IgE totales augmenter à 6 mois de traitement. Les neuf autres patients avaient vu leurs IgE totales diminuer en médiane de 15%.

Reste des paramètres biologiques

Tous les patients sous Benralizumab avaient une éosinophilie à 0/mm³ à 6 mois de traitement. L'éosinophilie médiane des patients sous Mépolizumab à 6 mois de traitement était de 86 éléments/mm³.

Paramètres fonctionnels

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur prédite à 6 mois de traitement (82 [30 ;109] % de la valeur prédite) par rapport à l'inclusion (80 [29 ;104] % de la valeur prédite) p=0,953.

Étude comparative entre M0 et M12.

Paramètres cliniques

On observait une différence statistiquement significative concernant le contrôle de l'asthme, avec un score ACT en augmentation globale à 12 mois de traitement (21,5 [14 ;24]) par rapport à l'inclusion (16,5 [11 ;24]) p=0,049, avec une augmentation médiane de 4,5 points [0 ;13].

On confirmait une différence statistiquement significative concernant le taux annuel d'exacerbations à 12 mois de traitement (0,5 [0 ;2]) par rapport à l'inclusion (1[1 ;2]) p =0,034. Le score de dyspnée mMRC à 12 mois de traitement était significativement réduit (1 [0 ;2]) par rapport à l'inclusion (2 [1 ;3]) p=0,031.

Il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne les doses de CSO à 12 mois de traitement (0 [0 ;35]) par rapport à l'inclusion (2,5 [0 ;20]) p=0,893.

La durée médiane du traitement par anti IL5 était de 13,6 mois [10 ;18].

Évolution des IgE totales entre M0 et M12

Il n'existait pas de différence significative entre les IgE totales à 12 mois de traitement (1158 [74 ; 13842]) par rapport à l'inclusion (870,5 [56-16084]) p=0,769.

Reste des paramètres biologiques

L'éosinophilie était toujours indétectable sous Benralizumab et s'élevait en médiane à 32 éléments/mm³ sous Mépolizumab.

Paramètres fonctionnels

On ne retrouvait pas de différence significative concernant le VEMS à 12 mois de traitement (82 ; [29 ;109] % de la valeur prédite), par rapport à l'inclusion (80 [29 ;104] % de la valeur prédite) $p=0,820$

Suite de la prise en charge après 12 mois de traitement.

Quatre-vingts pourcent des patients étaient toujours sous anti IL5 après 12 mois de traitement. On notait deux arrêts de traitement pour insuffisance de résultats. Deux autres patients ont bénéficié d'un switch pour le Benralizumab, sans bénéfice clinique retrouvé, hormis sur l'éosinophilie. Le profil de tolérance du Mépolizumab dans notre population était très bon. Seulement deux patients avaient rapporté des céphalées ou des courbatures dans les heures suivant les injections. Aucun effet indésirable grave n'avait été rapporté sur l'ensemble des 10 patients.

Discussion

Dans cette étude, nous avons démontré une efficacité des anti IL5/anti IL5R avec **une diminution statistiquement significative des IgE totales à 6 mois de traitement**, accompagnant **l'amélioration clinique des scores de dyspnée, de contrôle de l'asthme et la réduction du nombre d'exacerbations à 6 et 12 mois**. Notre étude n'a pas montré d'effet sur le VEMS. De manière plus étonnante, il existait une tendance à la ré-ascension des IgE totales au bout d'un an de traitement.

Un bénéfice clinique persistant, mais aucune amélioration fonctionnelle.

Notre étude permettait de mettre en évidence une amélioration clinique franche des patients sous anti IL5/IL5R. Les scores de contrôle de l'asthme étaient significativement améliorés à 6 et 12 mois de traitement, les patients étaient moins dyspnéiques et présentaient moins d'exacerbations. Ceci est parfaitement cohérent avec ce qui est observé dans la population générale des asthmatiques sous anti IL5 et décrit dans la littérature [14] [16].

Nos résultats confortent ceux tout récemment publiés par *Schleich F. et al* dans une étude prospective observationnelle, qui décrivent bien une amélioration clinique sous Mépolizumab des patients atteints d'ABPA [20], une augmentation des scores ACT de 3 points à 6 mois.

Cependant, si cette amélioration clinique est franche, elle n'a pas de répercussion sur les critères fonctionnels et en particulier le VEMS dans notre étude. Quatre-vingts pourcent de nos patients montraient une parfaite stabilité de leur VEMS sous traitement. *Ortega et al* ont montré un gain minime, mais statistiquement significatif, du traitement par Mépolizumab sur le VEMS, de l'ordre de 110 mL, dans la population asthmatique hors ABPA, confirmé par la méta-analyse de la Cochrane society [15]. Nous ne retrouvons pas ce résultat, cependant cela peut s'expliquer par les caractéristiques de notre population : plus de 70% de nos patients présentaient un asthme évoluant depuis plus de 20 ans, avec donc un remaniement bronchique important et surtout un trouble ventilatoire obstructif déjà fixé, rendant difficile l'amélioration des capacités fonctionnelles. Sur ce critère, nos résultats rejoignent ceux de *Schleich F. et al.* [20]

Anti IL5 et IgE totales à 6 mois de traitements.

Il existe peu d'études dans la littérature s'intéressant à l'évolution du taux d'IgE totales sous anti IL5/IL5R dans la population asthmatique générale. Une analyse post hoc menée par *magnan et al* [18], et portant sur les patients inclus dans les études d'AMM MENSA [18] et SIRIUS [23], n'a pas montré de décroissance statistiquement significative des taux d'IgE sous Mépolizumab.

Quatre case reports ont montré une décroissance du taux d'IgE totales chez des patients atteints d'ABPA et traités par anti IL 5 [19] [20] [30] [31] (tableau résumé disponible en annexe 6). A notre connaissance, il n'existe aucune autre étude plus approfondie montrant une diminution du taux d'IgE totales sous anti IL5/IL5R dans l'ABPA. Notre étude est la première à montrer une décroissance des IgE totales à 6 mois de traitement. Chez 60% de nos patients, cette décroissance des IgE totales se poursuivait parallèlement à l'amélioration clinique de manière plus prolongée (cf. infra). La diminution médiane du taux d'IgE totales à 6 mois était de 15% dans notre étude. Les critères de réponse communément admis dans l'ABPA sont une diminution des IgE totales de 20% à 6 semaines, voire de 35% (pour obtenir une réponse satisfaisante). Cependant, notre étude concernait des patients avec une ABPA en rechute, et non traités pour la première fois, comme la plupart des études ayant servi à définir ce standard. De plus, *Agarwal et al.* admettent, dans leur étude sur la significativité de la décroissance du taux d'IgE, que si les patients s'amélioraient cliniquement, il ne faut pas faire de la réduction du taux d'IgE, un critère absolu et donc se fonder plutôt sur la clinique. Ils mettaient également en évidence que pour les patients avec des taux faibles d'IgE totales (inférieures à 2500), la réduction du taux d'IgE totales est plus faible en termes de pourcentage [32]. La majorité de nos patients présentaient un taux inférieur à 2500, ce qui renforce la significativité de nos résultats.

Évolution à 12 mois de traitement.

Quatre-vingts pourcent de nos patients gardaient un bénéfice clinique statistiquement significatif à 12 mois de traitement et ce sans effet secondaire notable. Leur asthme était significativement mieux contrôlé. On n'observait pas d'augmentation significative de l'éosinophilie à 12 mois de traitement, qui reste parfaitement contrôlée sous anti IL5.

On observait une tendance à l'augmentation des IgE totales à 12 mois de traitement chez 4 de nos patients. En parallèle, on observait une dégradation clinique chez deux de ces patients et ce sous traitement anti IL5. La cinétique d'évolution des IgE totales sous anti IL5 est méconnue. Seuls quelques case reports font mention des taux d'IgE totales [19] [30] [31], avec une tendance à la diminution, dont un avec une combinaison Omalizumab et Mépolizumab [26]. Cependant, le suivi n'était pas poussé jusqu'à 12 mois. Nous n'avons pas d'explication satisfaisante pour expliquer cet effet rebond du taux d'IgE totales chez 4 de nos patients, en dehors d'un rôle des surinfections. La majorité des exacerbations au cours de l'étude se sont produites entre les 6^e et 12^e mois de traitement et étaient d'origine infectieuse. Il est documenté dans la littérature que les infections bactériennes ou virales font augmenter le taux d'IgE totales sériques [21].

Notre étude est la première à montrer une aussi longue durée de suivi des patients et à s'intéresser aux IgE totales. La seule étude comparable, celle de *Sleich et al*, n'a qu'une durée de suivi de 6 mois et ne s'intéressait pas à l'évolution des IgE totales.

Une efficacité égale entre Mépolizumab et Benralizumab dans l'ABPA.

L'éosinophilie apparaît parfaitement contrôlée chez tous nos patients sous traitement. La déplétion en éosinophile est plus complète et plus rapide avec le Benralizumab. Nous n'observons pas de surcroît d'efficacité après switch entre Mépolizumab et Benralizumab, comme l'avaient montré *Tomomatsu et al* [22]. Cependant, un tel changement de traitement n'a été opéré que sur deux patients dans notre étude, et le recul pour juger de cette efficacité n'est peut-être pas optimal dans notre étude (6 mois pour un seul patient).

Une absence de sevrage cortisonique significatif : quelles explications ?

L'effet épargneur cortisonique est bien connu dans la population générale des asthmatiques hyperéosinophiliques, avec une diminution moyenne de la dose journalière de CSO allant de 30 à 50% [16][23]. De manière plus spécifique dans l'ABPA, *Sleich F. et al* ont montré un effet épargneur cortisonique du Mépolizumab, sur une cohorte de 20 patients, de l'ordre de 50%. Cet effet n'est pas retrouvé dans notre étude. Cette absence est à relativiser dans le sens où beaucoup de nos patients avaient tendance à majorer d'eux-mêmes la dose de CSO en cas de gêne respiratoire plus importante, avant tout avis médical spécialisé. La prise de cures courtes de corticoïdes, à posologie élevée, et de façon parfois répétée, et de manière non notifiée, a probablement biaisé nos résultats, de par la difficulté à les prendre en compte.

Tolérance des anti IL5/Anti IL5R.

Aucun de nos patients n'a présenté d'effet secondaire grave. Nous rapportons juste chez deux de nos patients des frissons survenant quelques heures après les premières injections, bien contrôlés sous prémédication antipyrétique. *Bagnosco et al*. décrivaient un profil de sécurité très satisfaisant concernant les anti IL5/anti IL5R. Les réactions les plus communes correspondaient à ce que nous avons illustré, principalement des syndromes pseudo-grippaux. Ils décrivaient une fréquence de 3% d'effets indésirables graves sous Mépolizumab, principalement liés à des exacerbations asthmatiques ou des réactions anaphylactiques [33]. La fréquence de ces effets indésirables graves sous Benralizumab est encore plus faible. Notre étude illustre une fois de plus la sécurité d'emploi des anti IL5.

Limitations et perspectives.

Notre étude souffre de plusieurs limites. Il s'agit d'une étude mono-centrique, avec un faible nombre de patients. Le caractère rétrospectif de l'étude a impliqué quelques données manquantes, principalement au niveau des EFR. Le peu de recul vis-à-vis du traitement anti IL5, notamment sur la cinétique des IgE totales, nous a gêné de manière évidente dans l'interprétation de nos résultats. Enfin, peut être qu'un autre critère de jugement que la dose journalière de CSO aurait été plus discriminant (nombre de cures courtes de CSO).

Une étude prospective, idéalement pluri-centrique étant donné la rareté de l'ABPA, permettrait probablement de trancher de façon formelle sur l'efficacité ou non des anti IL5 dans l'ABPA et démontrer un éventuel effet d'épargne cortisonique dans la pathologie. Une seconde étude plus large sur la cinétique des IgE totales chez des patients asthmatiques hyperéosinophiliques non compliqués d'ABPA semble aussi nécessaire.

Deux études prospectives sont actuellement en cours concernant les biothérapies et l'ABPA. La première, intitulée NCT04108962, étudiera de manière prospective et randomisée contre placebo, l'efficacité du Benralizumab sur une population de 20 patients atteints d'ABPA et ayant présenté au moins un épisode d'exacerbation dans l'année. Ces résultats devraient être connus en 2022.

Une autre alternative concerne les biothérapies anti IL4/IL13R, qui ont des indications cliniques et physiopathologiques solides dans l'ABPA [24]. Trois case reports de patients traités par Dupilumab ont été publiés, montrant une amélioration clinique des patients sous ce traitement [25]. Un essai clinique randomisé contre placebo (NCT04442269), utilisant le Dupilumab, vient de débuter en juillet 2020 et doit porter sur une population de 170 patients. Nous devrions avoir les résultats en 2023.

Enfin, de plus en plus de spécialistes de l'asthme semblent évoquer la possibilité d'association entre elles de différentes biothérapies [26]. De telles associations sont encore du domaine de la recherche, et leurs potentiels effets secondaires immunologiques méritent d'être explorés. L'efficacité théorique d'une potentielle synergie entre biothérapies est une piste prometteuse.

Conclusion

D'après notre étude, Les anti IL5/ anti IL5R peuvent constituer un traitement sûr, de seconde intention de l'ABPA, après une ligne classique de traitements par corticoïdes et anti fongiques. Nous confirmons le bénéfice clinique d'un traitement par anti IL/anti IL5R. Notre étude est la première à montrer une efficacité du Benralizumab dans l'ABPA et complète les données déjà publiées sur le Mépolizumab en montrant une amélioration du taux d'IgE totales. De plus amples études restent nécessaires afin de déterminer la place des différentes biothérapies dans l'ABPA.

Bibliographie

- [1] Agarwal, R., A. Chakrabarti, A. Shah, D. Gupta, J. F. Meis, R. Guleria, R. Moss, D. W. Denning, et ABPA complicating asthma ISHAM working group. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Review of Literature and Proposal of New Diagnostic and Classification Criteria ». *Clinical & Experimental Allergy* 43, n° 8 (août 2013): 850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>.
- [2] Bozza, Silvia, Roberta Gaziano, Antonio Spreca, Angela Bacci, Claudia Montagnoli, Paolo di Francesco, et Luigina Romani. « Dendritic Cells Transport Conidia and Hyphae of *Aspergillus Fumigatus* from the Airways to the Draining Lymph Nodes and Initiate Disparate Th Responses to the Fungus ». *The Journal of Immunology* 168, n° 3 (1 février 2002): 1362-71. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1362>.
- [3] Chu, H. W., J. M. Wang, M. Boutet, L. P. Boulet, et M. Laviolette. « Immunohistochemical Detection of GM-CSF, IL-4 and IL-5 in a Murine Model of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Clinical & Experimental Allergy* 26, n° 4 (avril 1996): 461-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1996.tb00563.x>.
- [4] Kurup, Viswanath P, et Gabriele Grunig. « Animal Models of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis », s. d., 14.
- [5] Kauffman, Henk F. « Immunopathogenesis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Airway Remodeling ». *Frontiers in Bioscience* 8, n° 5 (2003): e190-196. <https://doi.org/10.2741/990>.
- [6] Moss, R. B. « Pathophysiology and Immunology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Medical Mycology* 43, n° s1 (janvier 2005): 203-6. <https://doi.org/10.1080/13693780500052255>.
- [7] Godet, C, et P Germaud. « Aspergillose bronchopulmonaire allergique : pour la pratique ». *MISE AU POINT*, s. d., 5.
- [8] Patel, Avani R, Amar R Patel, Shivank Singh, Shantanu Singh, et Imran Khawaja. « Diagnosing Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review ». *Cureus*, 27 avril 2019. <https://doi.org/10.7759/cureus.4550>.
- [9] Patel, Avani R, Amar R Patel, Shivank Singh, Shantanu Singh, et Imran Khawaja. « Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review ». *Cureus*, 24 avril 2019. <https://doi.org/10.7759/cureus.4538>.
- [10] Stevens, David A., Howard J. Schwartz, Jeannette Y. Lee, Bruce L. Moskowitz, Dennis C. Jerome, Antonino Catanzaro, David M. Bamberger, et al. « A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *New England Journal of Medicine* 342, n° 11 (16 mars 2000): 756-62. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421102>.
- [11] Agarwal, Ritesh. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Chest* 135, n° 3 (mars 2009): 805-26. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2586>.
- [12] Patterson, Roy, Paul A. Greenberger, Theodore M. Lee, Janice L. Liotta, Elizabeth A. O'Neill, Mary Roberts, et Herbert Sommers. « Prolonged Evaluation of Patients with Corticosteroid-Dependent Asthma Stage of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 80, n° 5 (novembre 1987): 663-68. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90285-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90285-5).
- [13] Agarwal, Ritesh, Dheeraj Gupta, Ashutosh N. Aggarwal, Digamber Behera, et Surinder K. Jindal. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Chest* 130, n° 2 (août 2006): 442-48. <https://doi.org/10.1378/chest.130.2.442>.
- [14] Li, Jian-Xiong, Li-Chao Fan, Man-Hui Li, Wei-Jun Cao, et Jin-Fu Xu. « Beneficial Effects of Omalizumab Therapy in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Synthesis Review of Published Literature ». *Respiratory Medicine* 122 (janvier 2017): 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.019>.
- [15] Farne, Hugo A, Amanda Wilson, Colin Powell, Lynne Bax, et Stephen J Milan. « Anti-IL5 Therapies for Asthma ». Édité par Cochrane Airways Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21 septembre 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
- [16] Ortega, Hector G., Mark C. Liu, Ian D. Pavord, Guy G. Brusselle, J. Mark FitzGerald, Alfredo Chetta, Marc Humbert, et al. « Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma ». *New England Journal of Medicine* 371, n° 13 (25 septembre 2014): 1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>.

- [17] Hirota, Shuko, Yoichi Kobayashi, Takashi Ishiguro, Takashi Nishida, Naho Kagiya, Yoshihiko Shimizu, et Noboru Takayanagi. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Mepolizumab: Case Report and Review of the Literature ». *Respiratory Medicine Case Reports* 26 (2019): 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.013>.
- [18] Magnan, A., A. Bourdin, C. M. Prazma, F. C. Albers, R. G. Price, S. W. Yancey, et H. Ortega. « Treatment Response with Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients with Previous Omalizumab Treatment ». *Allergy* 71, n° 9 (septembre 2016): 1335-44. <https://doi.org/10.1111/all.12914>.
- [19] Tsubouchi, Hironobu, Shinpei Tsuchida, Shigehisa Yanagi, Takafumi Shigekusa, Mariko Miura, Kenjiro Sakaguchi, Nobuhiro Matsumoto, et Masamitsu Nakazato. « Successful Treatment with Mepolizumab in a Case of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicated with Nontuberculous Mycobacterial Infection ». *Respiratory Medicine Case Reports* 28 (2019): 100875. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100875>.
- [20] Schleich, Florence, Elleni-Sofia Vaia, Charles Pilette, Olivier Vandenas, Jean-Luc Halloy, Alain Michils, Rudy Peche, Shane Hanon, Renaud Louis, et Olivier Michel. « Mepolizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Report of 20 Cases from the Belgian Severe Asthma Registry and Review of the Literature ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8, n° 7 (juillet 2020): 2412-2413.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.023>.
- [21] Coquin, Y., D. Kestenbaum, J. Bauchet, et J. Modai. « Les immunoglobulines E sériques totales en pathologie infectieuse ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 10, n° 5 (mai 1980): 268-71. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(80\)80033-3](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(80)80033-3).
- [22] Tomomatsu, Katsuyoshi, Yasuteru Sugino, Naoki Okada, Jun Tanaka, Tsuyoshi Oguma, et Koichiro Asano. « Rapid Clearance of Mepolizumab-Resistant Bronchial Mucus Plugs in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Benralizumab Treatment ». *Allergology International*, avril 2020, S1323893020300356. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.03.003>.
- [23] Bel, Elisabeth H., Sally E. Wenzel, Philip J. Thompson, Charlene M. Prazma, Oliver N. Keene, Steven W. Yancey, Hector G. Ortega, et Ian D. Pavord. « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma ». *New England Journal of Medicine* 371, n° 13 (25 septembre 2014): 1189-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>.
- [24] Overton, Nicola L. D., David W. Denning, Paul Bowyer, et Angela Simpson. « Genetic Susceptibility to Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma: A Genetic Association Study ». *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 12, n° 1 (décembre 2016): 47. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0152-y>.
- [25] Ramonell, Richard Paul, F. Eun-Hyung Lee, Colin Swenson, et Merin Kuruvilla. « Dupilumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Case Series ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8, n° 2 (février 2020): 742-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.031>.
- [26] Altman, Matthew C., Jake Lenington, Steve Bronson, et Andrew G. Ayars. « Combination Omalizumab and Mepolizumab Therapy for Refractory Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 5, n° 4 (juillet 2017): 1137-39. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.013>.
- [27] Zhang, Lijia, Larry Borish, Anna Smith, Lindsay Somerville, et Dana Albon. « Use of Mepolizumab in Adult Patients with Cystic Fibrosis and an Eosinophilic Phenotype: Case Series ». *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 16, n° 1 (décembre 2020): 3. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0397-3>.
- [30] Hirota, Shuko, Yoichi Kobayashi, Takashi Ishiguro, Takashi Nishida, Naho Kagiya, Yoshihiko Shimizu, et Noboru Takayanagi. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Mepolizumab: Case Report and Review of the Literature ». *Respiratory Medicine Case Reports* 26 (2019): 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.013>.
- [31] Matsumoto, Nobuhiro, Takafumi Shigekusa, Ayako Matsuo, Hironobu Tsubouchi, Shigehisa Yanagi, et Masamitsu Nakazato. « Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicated by Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Successfully Treated with Mepolizumab ». *Respirology Case Reports* 7, n° 7 (octobre 2019). <https://doi.org/10.1002/rcr2.465>.

[32] Agarwal, Ritesh, Dheeraj Gupta, Ashutosh N. Aggarwal, Akshay K. Saxena, Biman Saikia, Arunaloke Chakrabarti, et Surinder K. Jindal. « Clinical Significance of Decline in Serum IgE Levels in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ». *Respiratory Medicine* 104, n° 2 (février 2010): 204-10. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.005>.

[33] Bagnasco, Diego, Matteo Ferrando, Gilda Varricchi, Francesca Puggioni, Giovanni Passalacqua, et Giorgio Walter Canonica. « Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic Asthma ». *Frontiers in Medicine* 4 (31 août 2017): 135. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00135>.

Tableaux et figures

Tableau 1: Caractéristiques de la population, exprimées en médiane [extrêmes] et en effectifs/effectif total (n/ntot), .UI : unités internationales. IMC : Indice de masse corporelle, DICV : Déficit immunitaire commun variable, ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire allergique, CSO : Corticostéroïdes Oraux, EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires, VEMS : Volume Expiratoire Maximal Par Seconde, CvF : Capacité vitale Forcée

Caractéristiques générales	
Sexe H/F	3/7
IMC	24,5 [19,5 ;29,5]
Tabagisme (n)	0/10
Antécédents Notables	
DICV	2/10
Polypose naso-sinusienne (n)	3/10
Sinusite chronique (n)	3/10
Aucun (n)	3/10
Durée évolution asthme	
> 20 ans	7/10
10-20 ans	2/10
<10 ans	1/10
Durée évolution ABPA (ans)	5,3 [2 ;7]
Critères diagnostiques initiaux	
IgE totales au diagnostic (UI/L)	900,5 [408 ;10000]
IgE spécifiques anti aspergillaire m3 au diagnostic (kUI/L)	5,22 [0,72 ; 89,9]
Éosinophilie sanguine au diagnostic (/mm ³)	1100 [0,08 ;1,82]
Sérologie IgG anti aspergillaire au diagnostic (n)	3/10
Données évolution ABPA	
Nadir IgE totales (UI/L)	501 [52 ;6446]
Nombre de rechutes ABPA (n)	1 [1 ;2]
Traitement antérieur	
Durée CSO (mois)	24 [2 ;60]
Durée antifongiques (semaines)	16 [2 ;16]
Omalizumab (n)	1/10
Clinique à l'inclusion	
Dyspnée mMRC	
I	2/10
II	5/10
III	3/10
IV	0/10
Score ACT à l'inclusion	16 [11 ; 19]
Nombres d'exacerbations/an	1 [1 ;2]
Caractéristiques scannographiques à l'inclusion	
Atélectasie (n)	0/10
Dilatations de bronches (n)	9/10
Impactions mucoïdes (n)	7/10
Biologie à l'inclusion	
IgE totales à l'inclusion (UI/L)	870 [56 ;16084]
Éosinophilie sanguine à l'inclusion (/mm ³)	825 [300 ;1170]
EFR à l'inclusion	
VEMS (%)	80[32 ;104]
VEMS/CVF	68,2[29 ;91]
EFR 6 mois avant l'inclusion	
VEMS 6mois avant traitement (%)	77,5 [36 ;104]
VEMS/CVF 6mois avant traitement (%)	65,5 [29 ;76]

Tableau 1bis : Suite des caractéristiques de la population : exprimées en médiane [extrêmes] et en effectifs/effectif total (n/ntot), CSO : corticostéroïdes oraux

Traitement à l'inclusion	
Dose CSO en mg/J équivalent prednisone	2,5 [0 ;60]
Anti fongiques	3/10
Traitements 6 mois avant inclusion	
Dose CSO en mg/J équivalent prednisone	3.5 [0 ; 40]
Anti fongiques	0/10
EFR 6 mois avant l'inclusion	
VEMS 6mois avant traitement (%)	77,5 [36 ;104]
VEMS/CVF 6mois avant traitement (%)	65,5 [29 ;76]

Tableau 2: résultats de l'étude, exprimés en médiane [extrêmes]. Un p<0,05 était considéré comme significatif

	M0	M6	p	M12	p
IgE totales	870 [56 ;16084]	641 [105 ;14358]	0,004	1158 [74-13482]	0,769
ACT	16 [11 ; 19]	21 [16 ;24]	0,028	21,5 [14 ;24]	0,049
Dyspnée (stade mMRC)	2 [1 ; 3]	1,5 [1 ;2]	0,058	1 [0 ;2]	0,031
Nombre annuel d'exacerbation	1 [1 ;2]	0 [0 ;1]	0,009	0,5 [0 ;2]	0,034
Dose de CSO (mg/J)	2,5 [0 ;60]	0 [0 ;60]	0,109	0 [0 ;35]	0,893
VEMS	80[32 ;104]	80 [30 ;109]	0,426	82 [29 ;109]	0,82

Evolution des IgE totales à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R

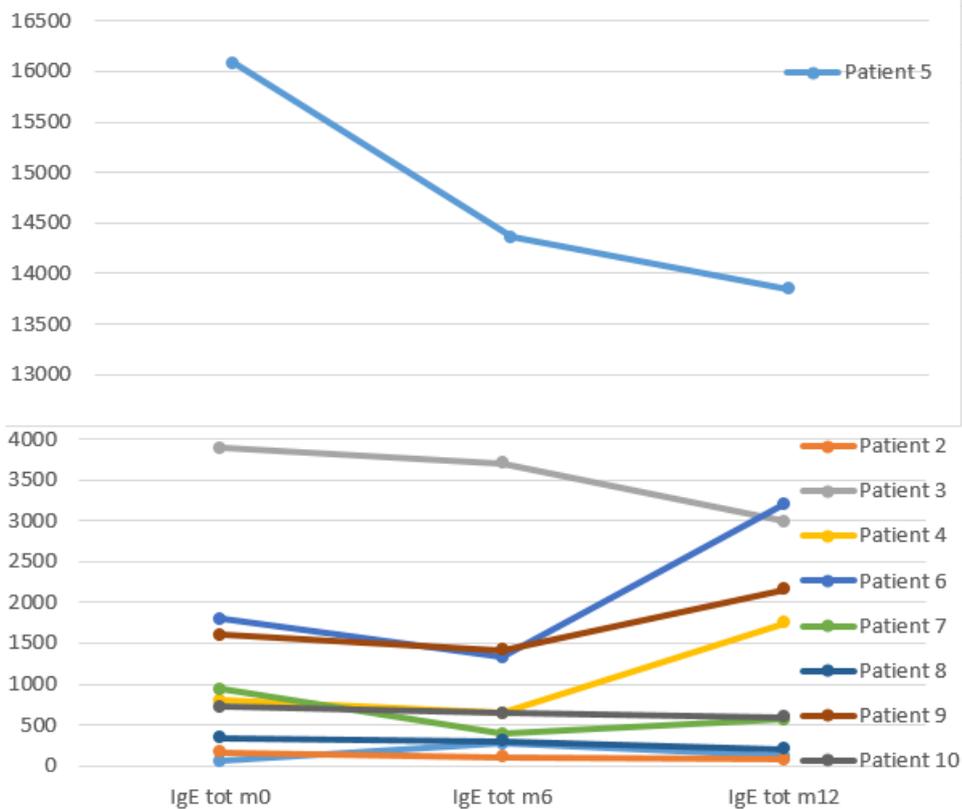


Figure 2: Évolution des IgE totales à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R

Evolution du VEMS sous anti IL5 à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R

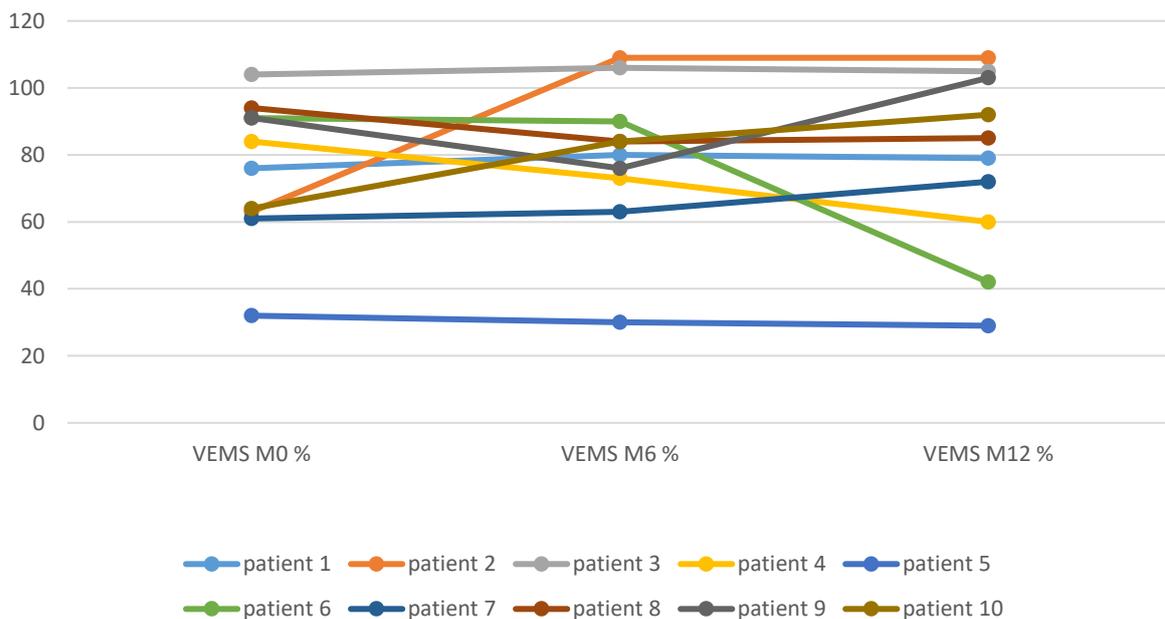


Figure 3 Évolution du VEMS à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R.

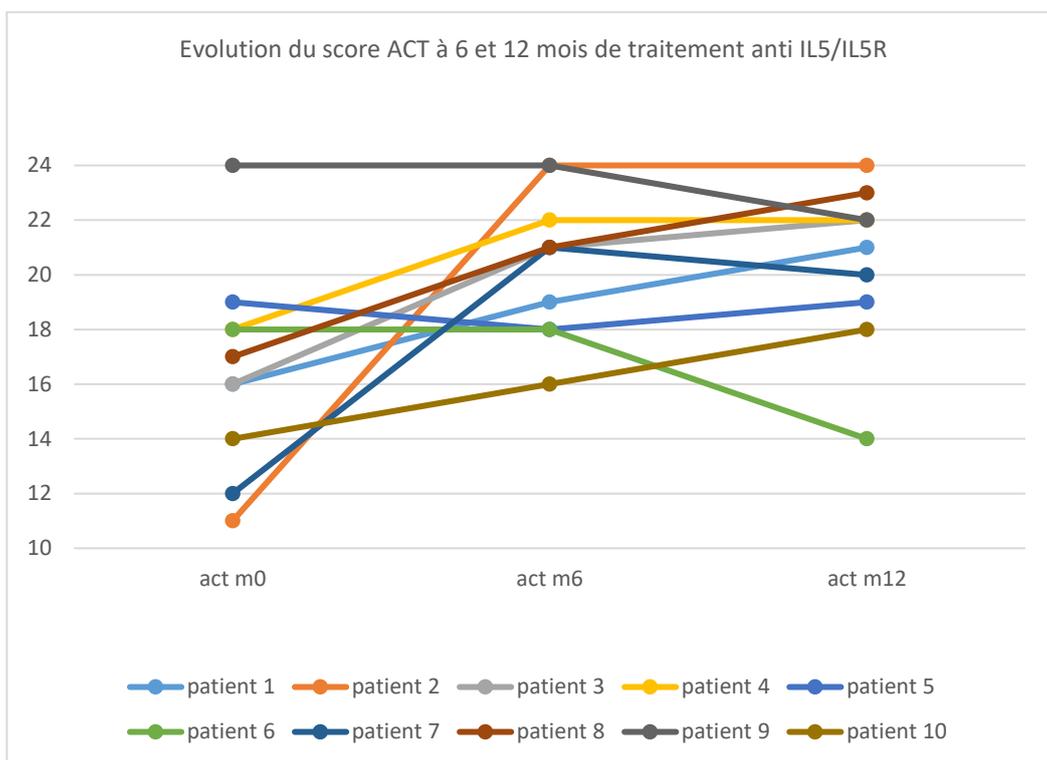


Figure 4 Évolution du score ACT à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/anti IL5R.

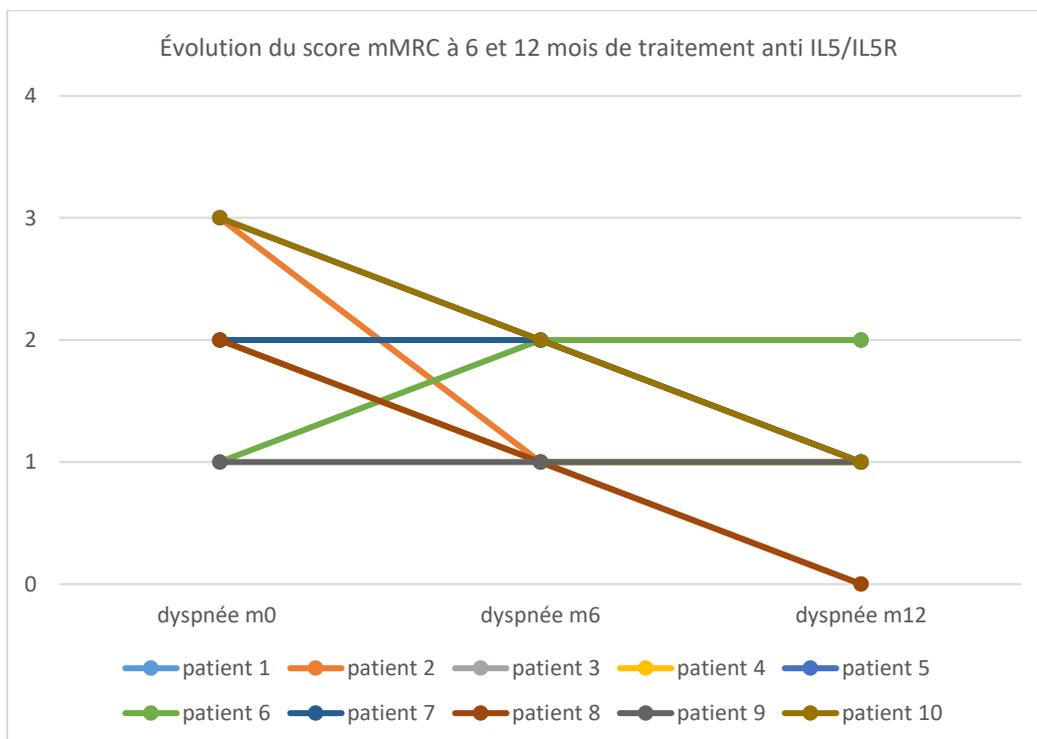


Figure 5 Évolution du score mMRC à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R.

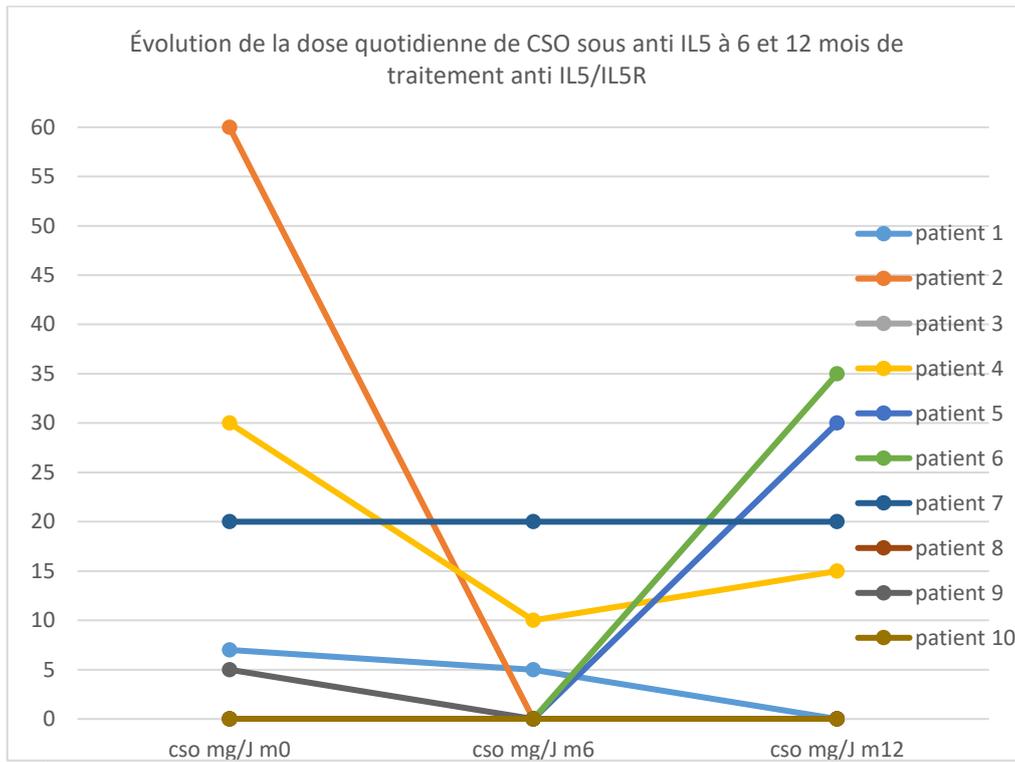


Figure 6 Évolution de la dose quotidienne de CSO (en mg/j d'équivalent prednisone) à 6 et 12 mois de traitement anti IL5/IL5R.

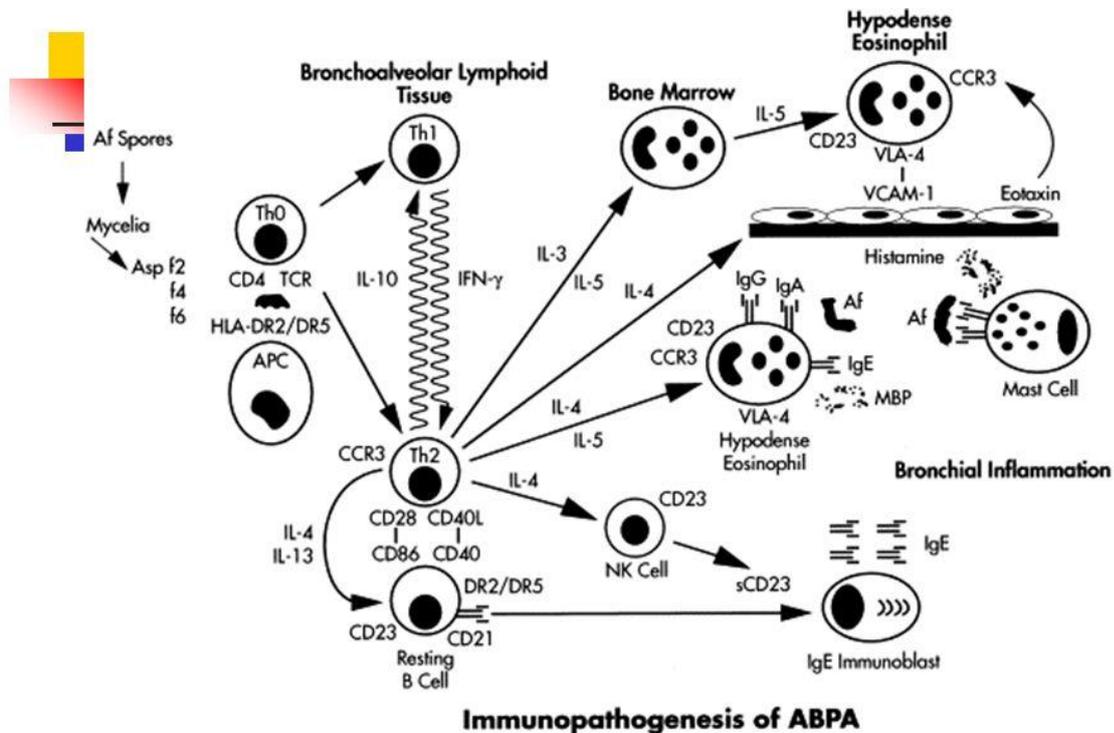
Annexes

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune factor in question	Ig E	IgG	IgG	Cells T _H 1	Cells T _H 2	CTL
Antigen	Soluble Antigen	Antigen associated with the cell or matrix	Soluble Antigen	Soluble Antigen	Soluble Antigen	Cell Antigen
Effector mechanism	Activation of mast cells	FcR ⁺ cells (phagocytosis, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Activation of macrophages	Activation of eosinophils	Cytotoxicity
Example of the hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Allergy to some drugs (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, rhinitis Chronic allergic	Contact dermatitis

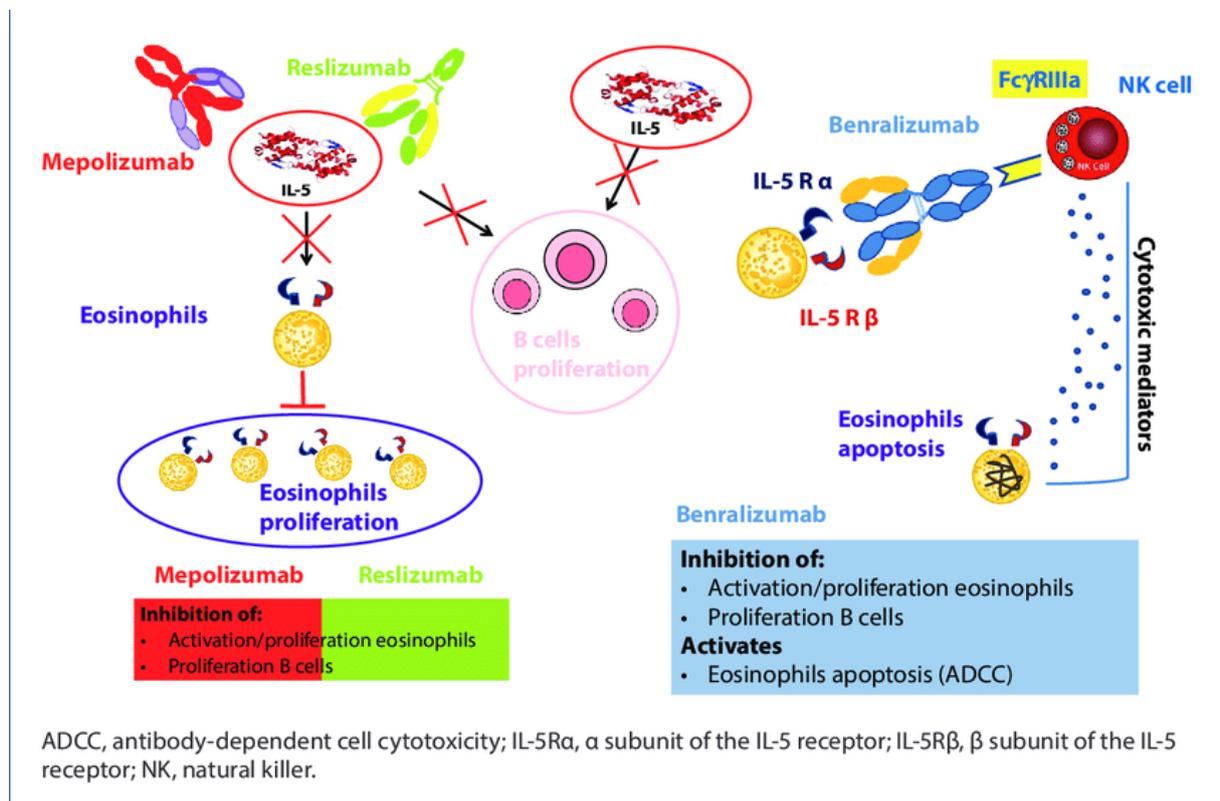
Source: (F. Blanc, 2008)

Annexe 1 Classification des Hypersensibilités selon *Gell et Coombs*.

Physiopathologie (d'après Knutsen)



Annexe 2 D'après *Knutsen et al*, immuno-pathologie de l'ABPA



Annexe 3 D'après *Menzella et al*, mécanisme d'action des anti IL5/anti IL5R

1. Predisposing asthma or CF
2. Obligatory criteria
 - a IgE > 1000 IU/mL and
 - b Positive immediate skin test or increased IgE antibody to *Aspergillus*
3. Supportive (≥ 2) criteria
 - a Eosinophils > 500
 - b Precipitins or increased IgG antibody to *Aspergillus*
 - c Consistent radiographic opacities

Annexe 4 Critères diagnostics de l'ABPA validés par L'ISHAM en 2013.

1. Asthme (ou mucoviscidose) préexistant(e)
2. Prick test positif pour *A. fumigatus*
3. IgE totales > 417 IU/ml (> 1000 ng/ml)
4. IgE spécifiques contre *A. fumigatus*
5. IgG spécifiques contre *A. fumigatus* (précipitines aspergillaires)
6. Eosinophilie sanguine > 500/mm³
7. Radiologie : bronchiectasies centrales sur CT
8. Radiologie : infiltrats pulmonaires

Annexe 5 Critères diagnostics de l'ABPA par *Patterson et Greenberger*.

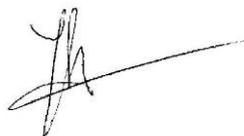
TABLE E1. Outcomes after initiation of mepolizumab treatment in patients described in the literature

Author (treatment tested)	Sex	Age (y)	Follow-up (mo)		Total IgE (IU/mL)		Blood eosinophil count (cells/ μ L)		ACT score		FEV ₁ (L)		Radiology		OCS daily dose (mg)	
			T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2		
Terashima et al ^{E1} (mepolizumab)	F	64	1	3400	No change (value NA)	3017	174	18	24	1.01	1.28	Lung infiltration Mucus plugs	No infiltrates No mucus plug	0	0	
Oda et al ^{E2} (mepolizumab)	M	33	8	1505	NA	6370	64	5	25	2.36	3.16	Bronchiectasis Mucus plugs Lung infiltration	Attenuation of mucus plugs and infiltrates	20	2.5	
Soeda et al ^{E3} (mepolizumab)	F	54	2	2145	No change (value NA)	1365	73	21	25	2.39	2.48	Bronchiectasis Mucus plugs	Attenuation of mucus plugs	0	0	
	F	61	2	162	No change (value NA)	1856	32	24	24	NA	NA	Bronchial thickening Mucus plugs	Improvement	0	0	
Hirota et al ^{E4} (mepolizumab)	F	56	14	1121	362	800	0	NA	NA	1.42	No change (value NA)	Bronchiectasis Mucus plugs Bronchial thickening	Improvement	NA	NA	
Tsubouchi et al ^{E5} (mepolizumab)	F	60	5	4970	2025	283	20	NA	NA	1.43	1.49	Bronchiectasis Nodular shadows Mucus plugs	No mucus plugs Persistence of nodular shadows	10	5	
Matsumoto et al ^{E6} (mepolizumab)	F	67	20	3163	2863	1163	121	NA	NA	0.77	1.76	Lung infiltration Bronchiectasis Centrilobular nodules Mucus plugs	Improvement of infiltrates	5	0	
Altman et al ^{E7} (mepolizumab + omalizumab)	F	58	5	1730	298	1100	0	NA	NA	0.62	0.66	Bronchiectasis Upper fibrosis Nodules Mucus plugs	ND	20	0	

ACT, Asthma Control Test; F, female; M, male; NA, not available; ND, not done; Rx, radiology findings; T1, before treatment with mepolizumab; T2, after treatment with mepolizumab.

Annexe 6 D'après *Sleich F et al.* Case report publiés montrant une efficacité des Anti IL5 dans l'ABPA.

Vu, le Directeur de Thèse

| 

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

Argoulon Nicolas

Pages 38 – tableaux 2 – figures 7 – graphiques 5 – annexes 6

Résumé

Introduction : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) se caractérise par une colonisation bronchique aspergillaire induisant des bronchospasmes récidivants chez des patients asthmatiques. La physiopathologie de l'ABPA implique une sécrétion d'IL5, responsable d'une infiltration bronchique hyperéosinophile et de lésions histologiques pulmonaires. Les anti IL5/anti IL5R sont indiqués dans l'asthme sévère hyperéosinophile. Ils réduisent les exacerbations de 50%, ont un effet d'épargne cortisonique (diminutions de 30% des doses de corticostéroïdes) et améliorent les scores de qualité de vie. L'objectif de notre étude est de déterminer si les anti IL5/anti IL5R sont bénéfiques dans le traitement de l'ABPA.

Méthodes : Nous avons comparés les paramètres cliniques (scores de dyspnée mMRC, score de contrôle de l'asthme ACT, nombre annuel d'exacerbations), biologiques (IgE totales, éosinophilie), et fonctionnels (VEMS en pourcentage) après 6 et 12 mois de traitement par anti IL5/anti IL5R et les avons comparés par rapport aux paramètres à l'inclusion.

Résultats : Parmi les 26 patients suivis au CHRU de Tours pour une ABPA, 6 patients présentaient une mucoviscidose et ont été exclus. Quinze patients ont présenté une rechute après traitement par CSO et anti fongique. Un patient est décédé avant d'avoir pu être traité, 4 autres se sont améliorés avec la reprise d'une corticothérapie orale. Nous avons donc inclus 10 patients. A 6 mois de traitement, on observait une augmentation statistiquement significative des scores ACT (21 [16 ;24] p=0,028), une diminution significative du taux annuel d'exacerbations (0 [0 ;1] p=0,009). Le taux d'IgE totales avait diminué significativement par rapport à l'inclusion (641 [105 ;14358] p=0,004), avec une diminution médiane des IgE totales de 15%, ainsi qu'une normalisation de l'éosinophilie. Le reste des paramètres n'évoluait pas significativement. À 12 mois de traitement, on observait une poursuite de l'amélioration clinique avec une augmentation statistiquement significative des scores ACT (21,5 [14 ;24] p=0,049), une diminution significative des scores de dyspnée (1 [0 ;2] p=0,031), du taux annuel d'exacerbation (0,5 [0 ;2] p=0,034) ainsi qu'une stabilité du VEMS après traitement. On n'observait pas de différence significative des taux d'IgE totales par rapport à l'inclusion (1158 [74 ; 13842] p=0,769). On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative concernant la dose de CSO à 6 et 12 mois de traitement (M6 0 [0 ;20] p=0,109) (M12 0 [0 ;35] p=0,893). Quarante-vingts pourcents des patients étaient toujours sous anti IL5/anti IL5R après 12 mois de traitement. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave sous traitement.

Conclusion : Les anti IL5/anti IL5R montrent une efficacité clinique et biologique à 6 mois de traitement, et clinique, prolongée sur 12 mois de traitements. Ils pourraient constituer une alternative de traitement de seconde intention de l'ABPA.

Mots clés : Asthme, ABPA, Anti IL5/IL5R, IgE totales

Jury :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie

Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie

Professeur Guillaume DESOUBEAUX, Parasitologie et Mycologie

Docteur Cyrille HOARAU, Immunologie, MCU-PH

Date de soutenance : 20 octobre 2020