

# Physiopathologie des maladies allergiques respiratoires

**Professeure Cécile CHENIVESSE**

CHU Lille  
Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie

# Maladies allergiques respiratoires

---

## Asthme

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures**

Dyspnée paroxystique, toux, oppression, sifflements

Exacerbations

Obstruction des voies aériennes



## Rhinite

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures**

Prurit, rhinorrhée, éternuements, anosmie

Exacerbations

Obstruction nasale



# Maladies allergiques respiratoires

---

## Asthme

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures**

Dyspnée paroxystique, toux, oppression, sifflements

Exacerbations

Obstruction des voies aériennes



## Rhinite

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures**

Prurit, rhinorrhée, éternuements, anosmie

Exacerbations

Obstruction nasale



## Phénotypes

Ensemble des caractéristiques observables d'un individu

*Allergique, éosinophilique, hormonal, métabolique, exacerbé par les médicaments, l'exercice ...*

**Asthme  
allergique**



**Asthme à  
début tardif**



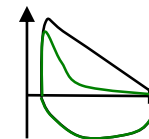
**Asthme  
exacerbé AINS**



**Asthme  
avec obésité**



**Asthme  
avec TVO**



# Maladies allergiques respiratoires

---

## Asthme

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures**

Dyspnée paroxystique, toux, oppression, sifflements

Exacerbations

Obstruction des voies aériennes



## Rhinite

**Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures**

Prurit, rhinorrhée, éternuements, anosmie

Exacerbations

Obstruction nasale



## Phénotypes

Ensemble des caractéristiques observables d'un individu

*Allergique, éosinophilique, hormonal, métabolique, exacerbé par les médicaments, l'exercice ...*

**Asthme  
allergique**



**Asthme à  
début tardif**



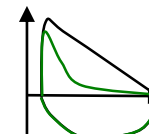
**Asthme  
exacerbé AINS**



**Asthme  
avec obésité**



**Asthme  
avec TVO**

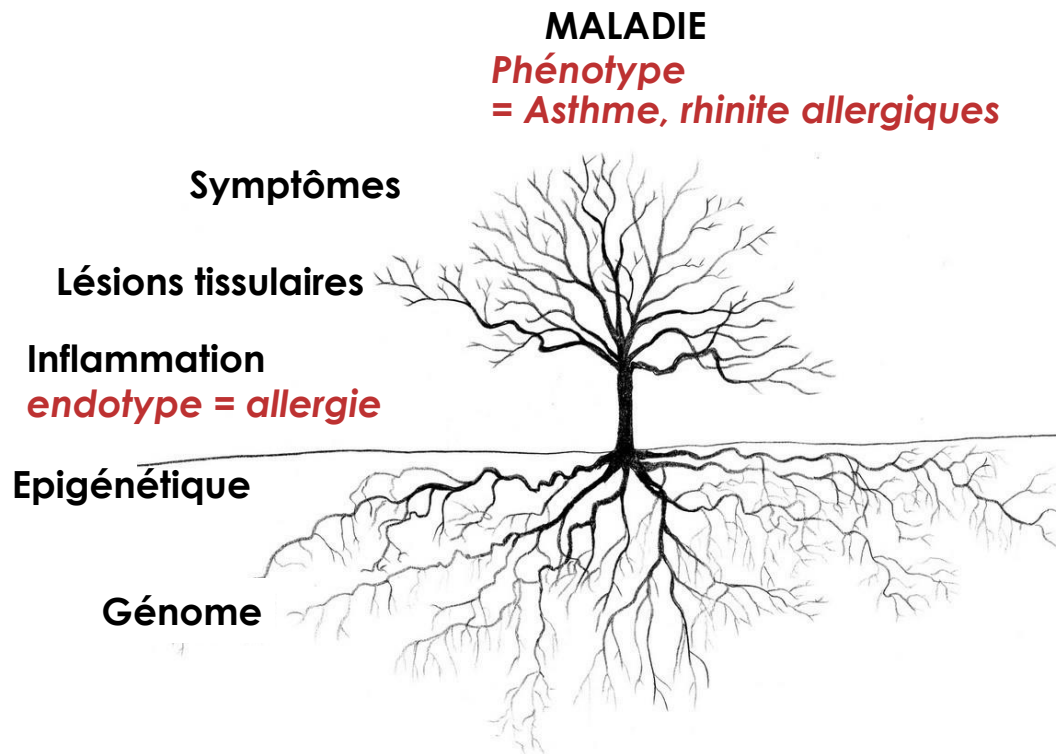


# Allergie

---

## ► Définition

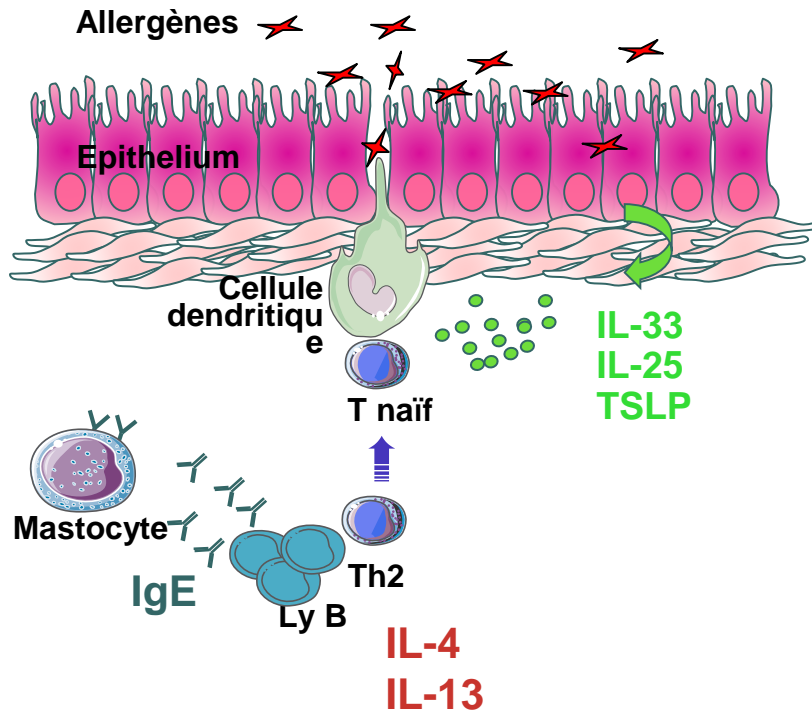
Une réaction anormale à une substance habituellement inoffensive, appelée allergène.



# Réaction allergique

## ► Phase de sensibilisation

Processus biologique menant à la production d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène. Se produit au cours de la première exposition allergénique.

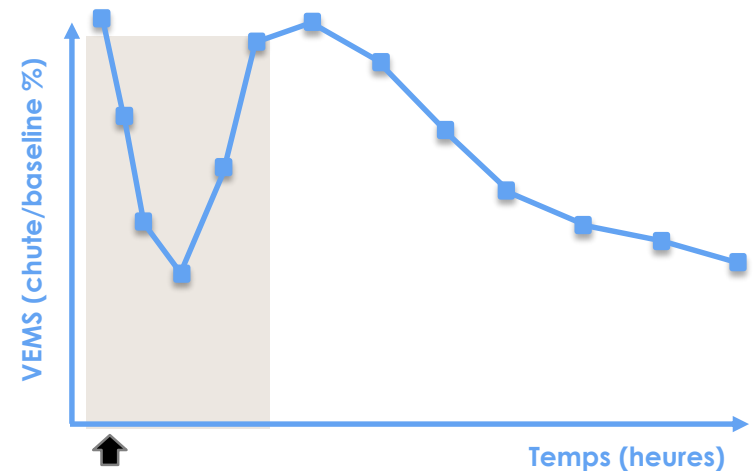
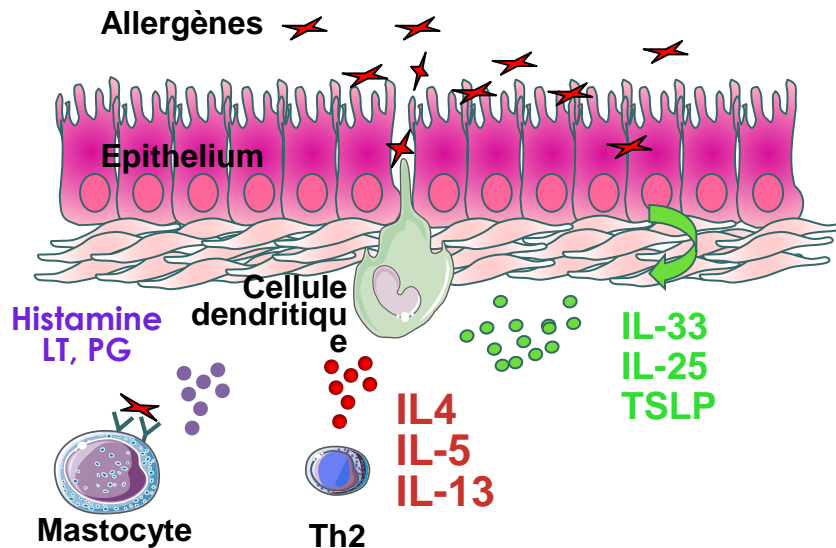


# Réaction allergique

## ► Phase effectrice

Réaction biologique déclenchée par l'exposition à un allergène chez un patient sensibilisé. Survient lors d'une ré-exposition à l'allergène.

### Phase précoce

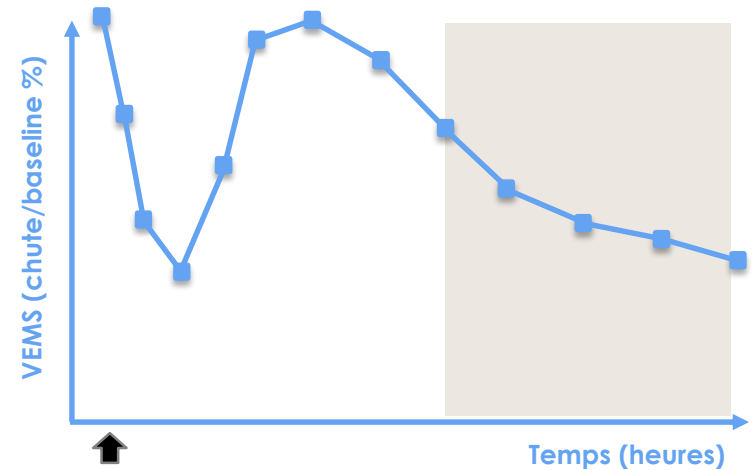
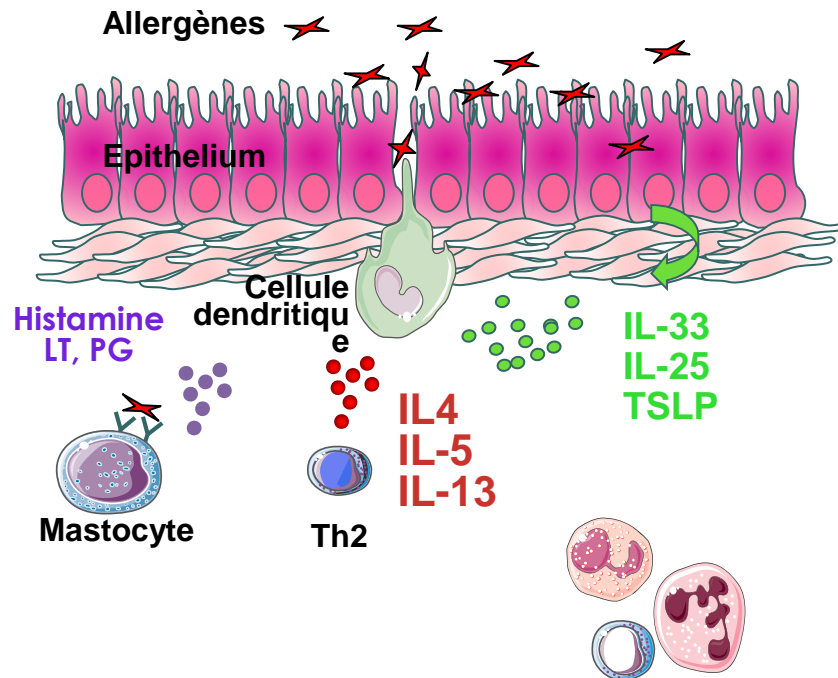


# Réaction allergique

## ► Phase effectrice

Réaction biologique déclenchée par l'exposition à un allergène chez un patient sensibilisé. Survient lors d'une ré-exposition à l'allergène.

### Phase tardive



Test de provocation allergénique

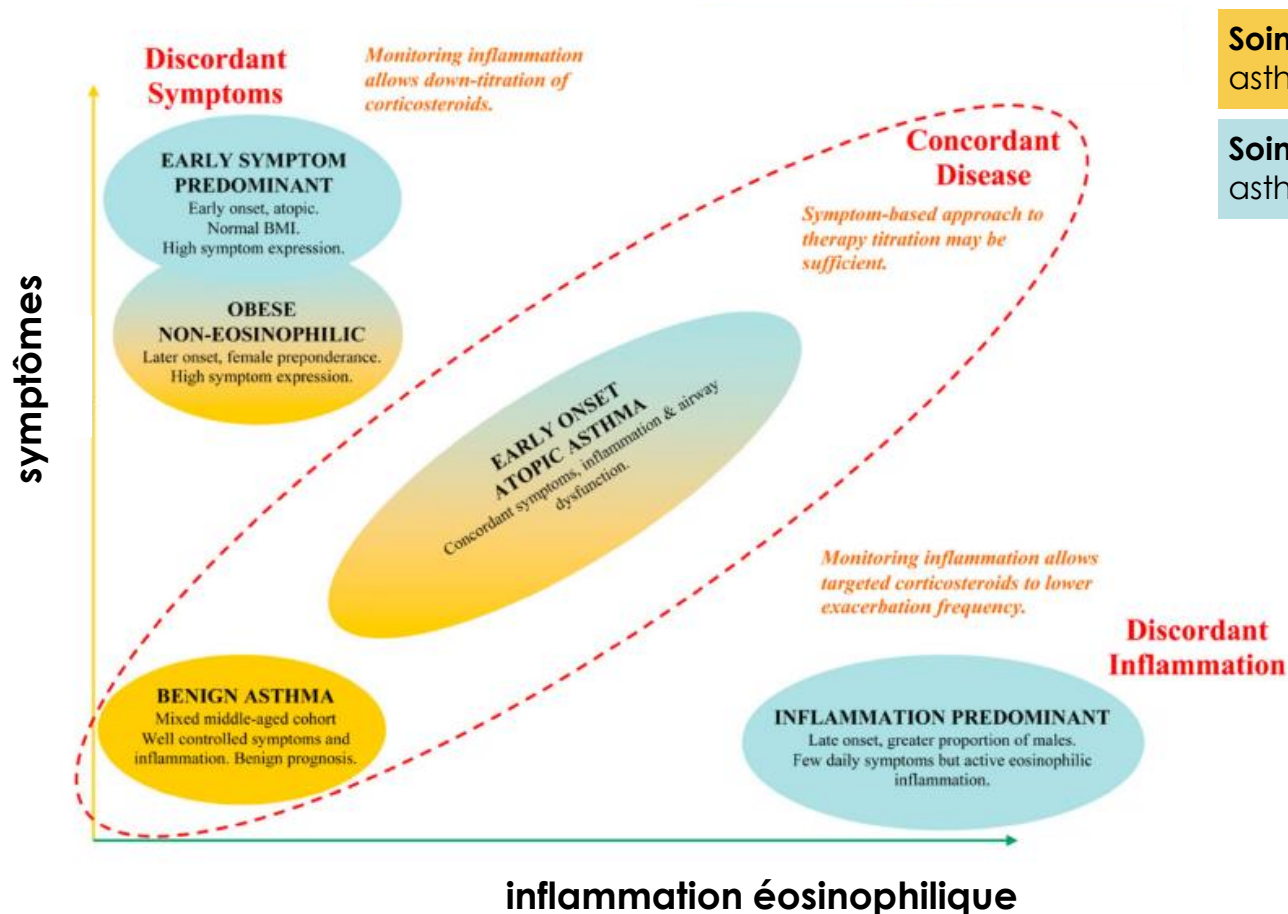




# Asthme allergique

## ► Analyse en clusters (Angleterre)

Analyse en classification automatique à K moyennes (k-means cluster analysis)



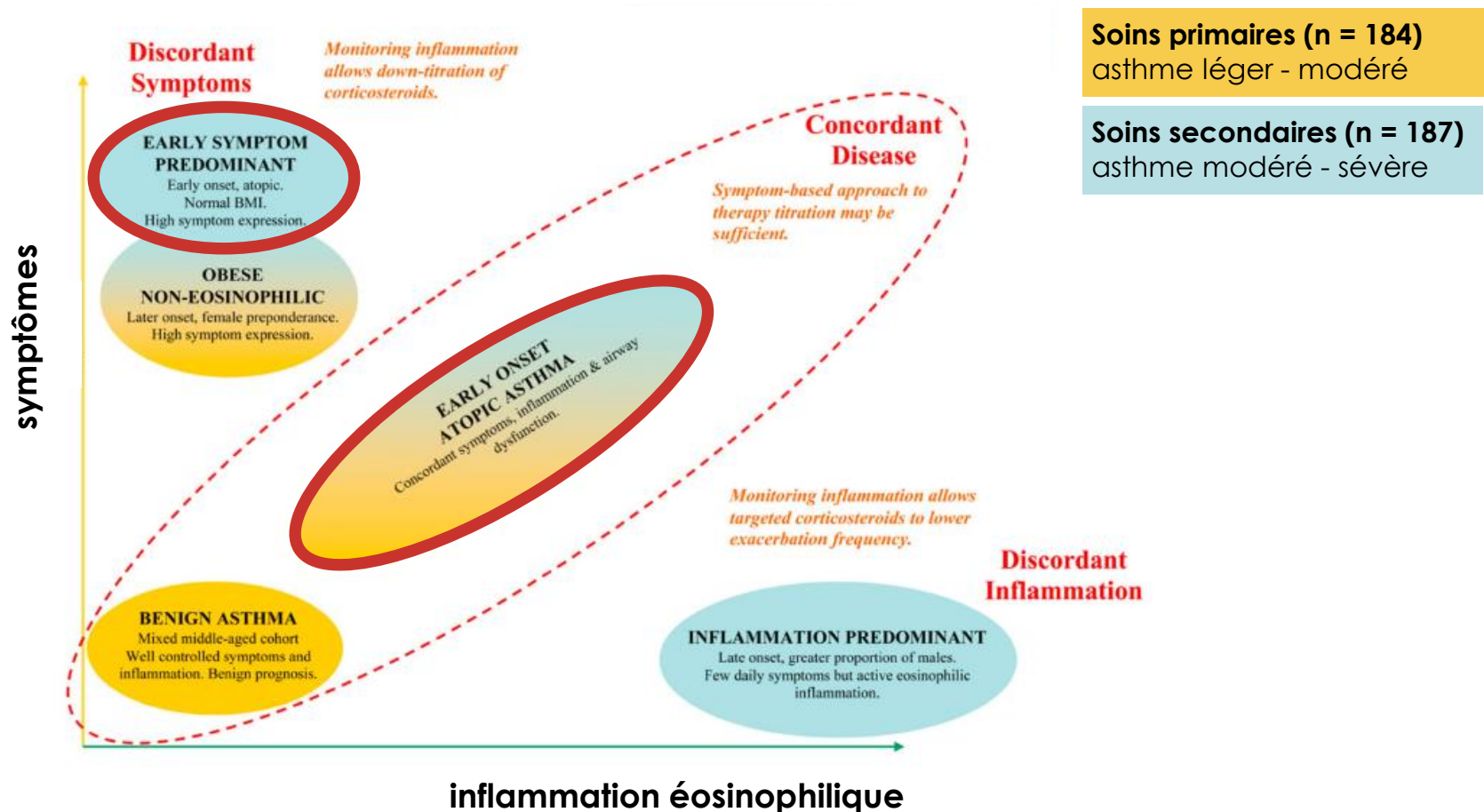
**Soins primaires (n = 184)**  
asthme léger - modéré

**Soins secondaires (n = 187)**  
asthme modéré - sévère

# Asthme allergique

## ► Analyse en clusters (Angleterre)

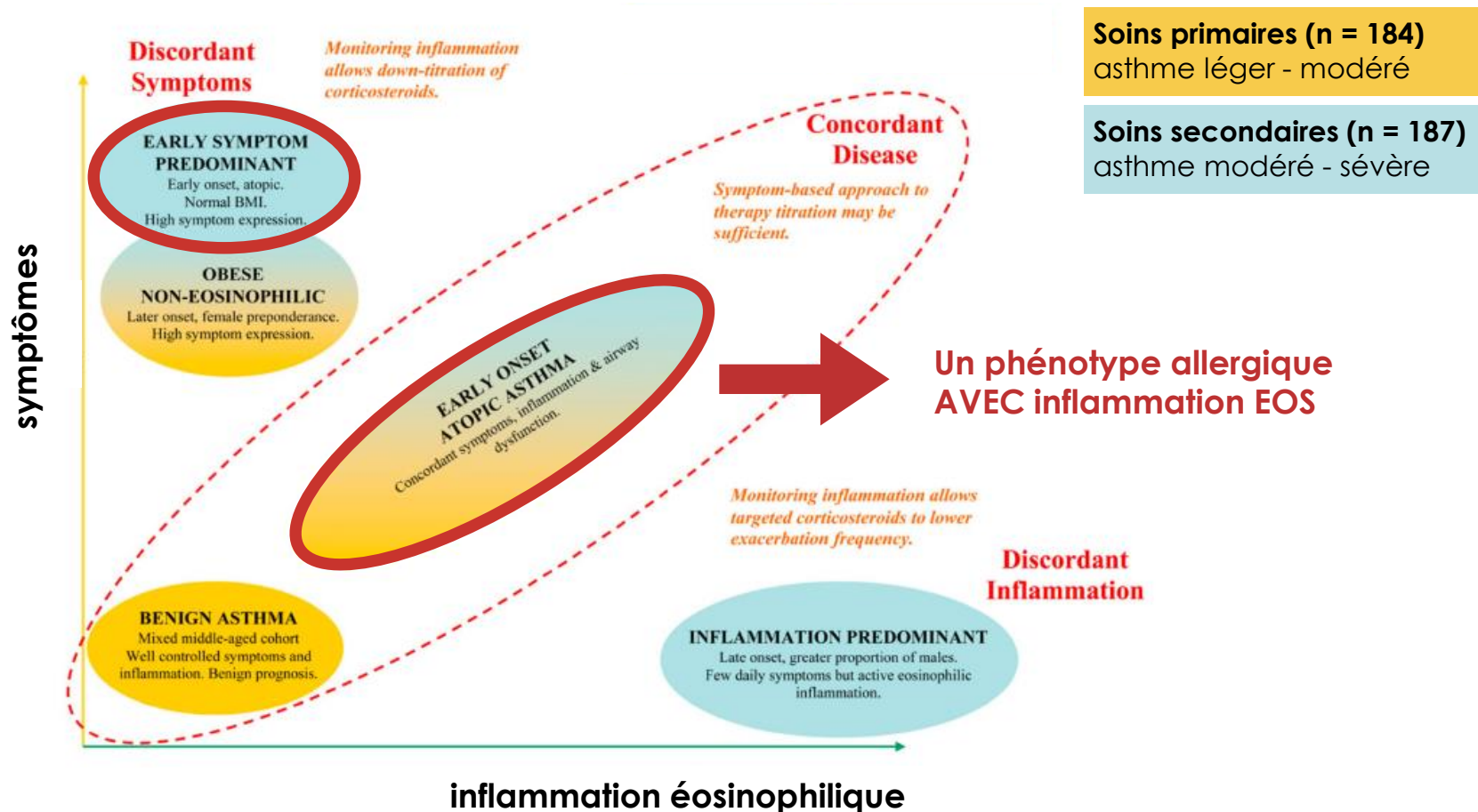
Analyse en classification automatique à K moyennes (k-means cluster analysis)



# Asthme allergique

## ► Analyse en clusters (Angleterre)

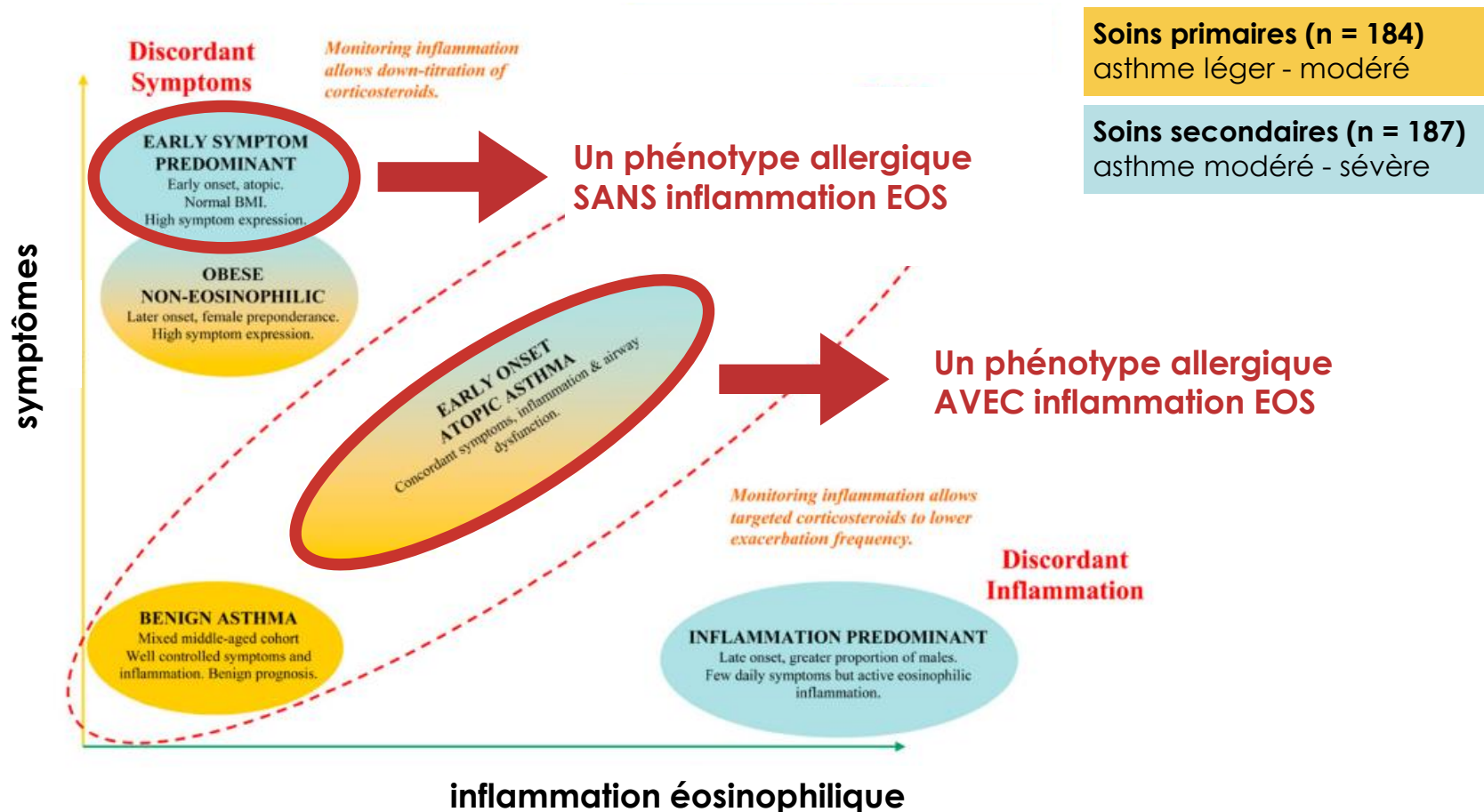
Analyse en classification automatique à K moyennes (k-means cluster analysis)



# Asthme allergique

## ► Analyse en clusters (Angleterre)

Analyse en classification automatique à K moyennes (k-means cluster analysis)



# Asthme allergique

## ► Phénotype

	Allergic asthma	Nonallergic asthma	P-value
<b>History of asthma</b>			
Age of first asthma attack (years $\pm$ SEM)	15.8 $\pm$ 1.3	32.2 $\pm$ 2.3	0.0001
Asthma duration (years $\pm$ SEM)	18.5 $\pm$ 1.3	15.1 $\pm$ 2.2	0.17
Exacerbations in specific months (%)	72.3	36.6	0.001
<b>Severity</b>			
FEV <sub>1</sub> (% $\pm$ SEM)	91.2 $\pm$ 1.7	79.2 $\pm$ 3.6	0.003
Inhaled steroids (%)	73.5	90.5	0.02
Systemic steroids (%)	50.4	74.4	0.006
<b>Severity score</b>			
Class 1: Mild (%)	16.4	4.6	0.02
Class 2: Moderate (%)	41.8	30.2	0.006
Class 3: Severe (%)	34.4	60.5	0.02

Homme > Femme

Antécédent dermatite atopique

Début précoce

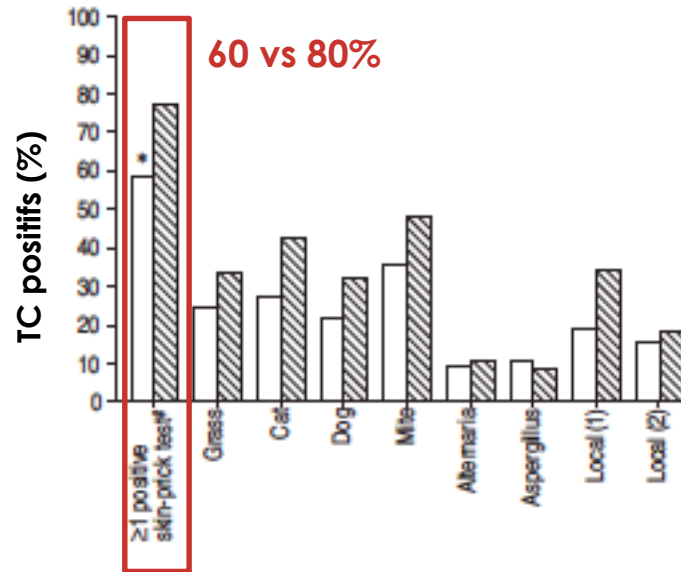
Exacerbations saisonnière

Obstruction bronchique peu sévère

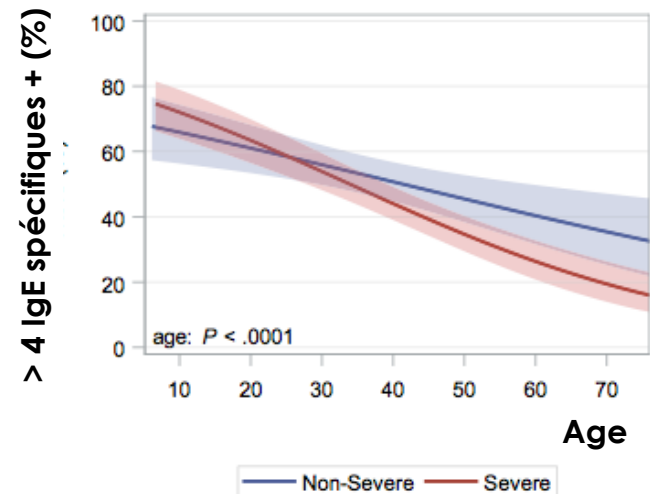
Moins sévères

# Asthme allergique

## ► Sévérité



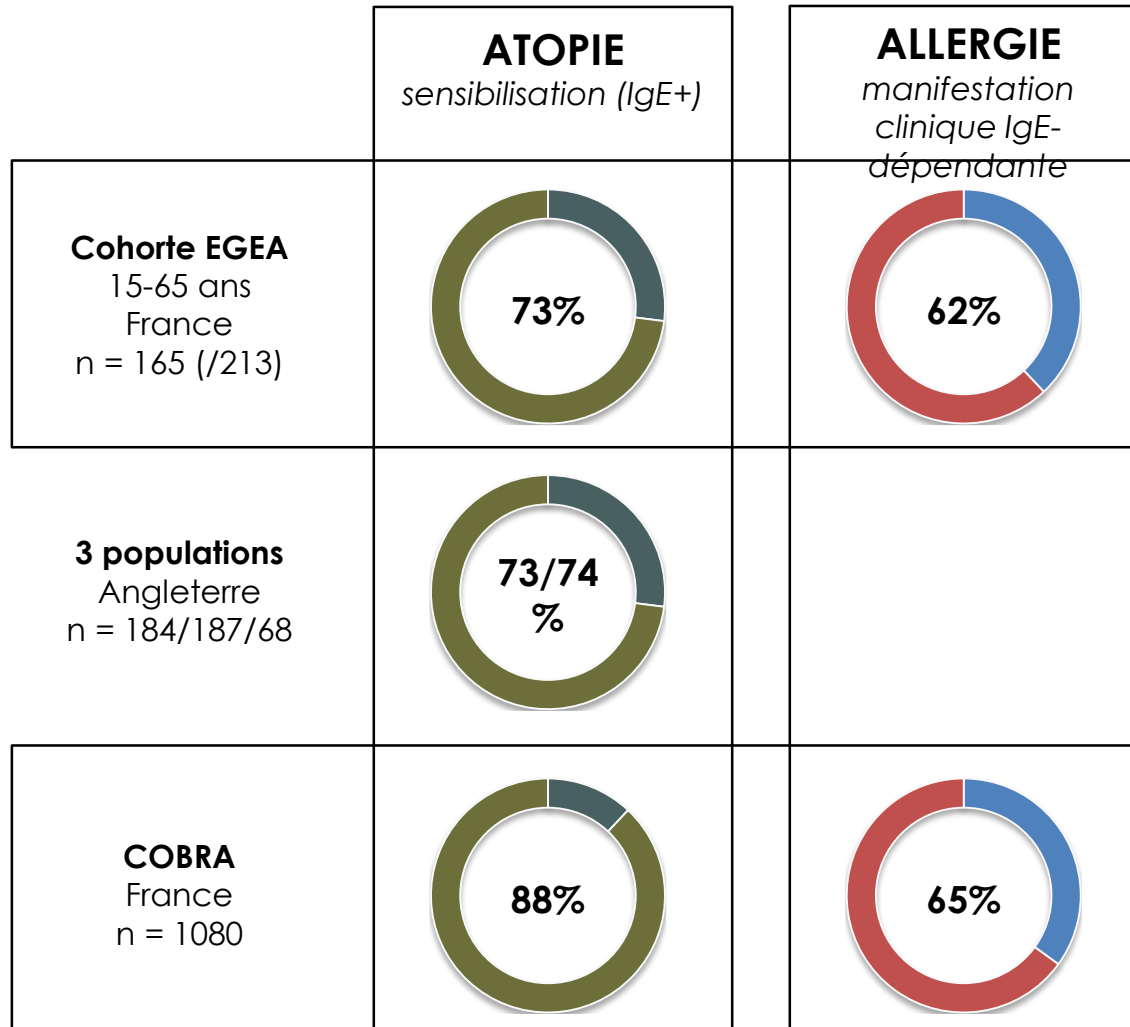
ENFUMOSA : atopie



SARP : atopie

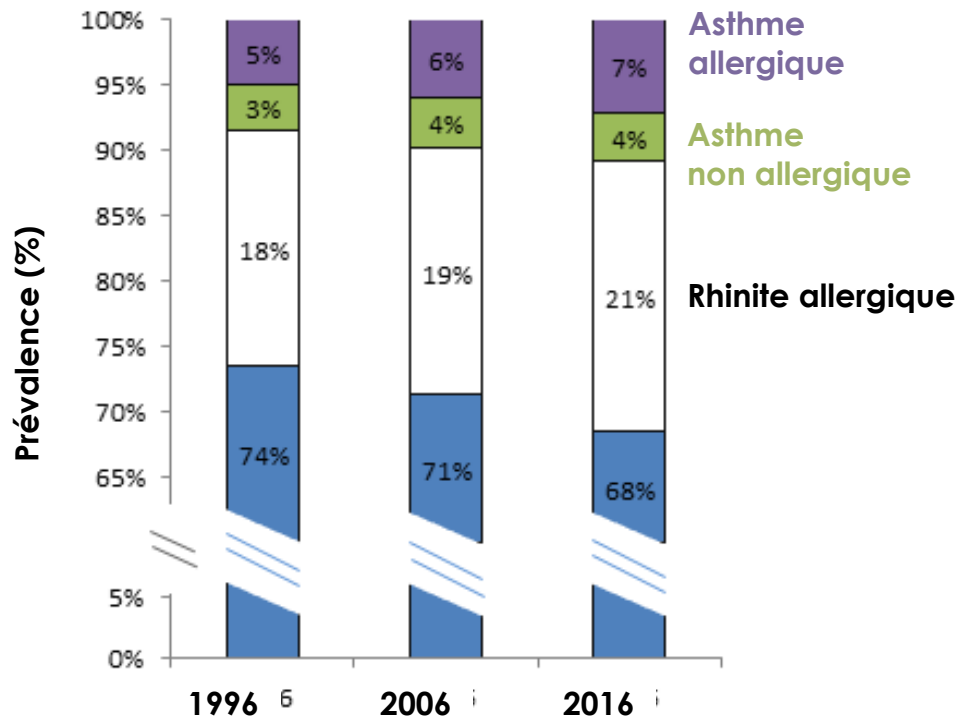
# Asthme allergique

## ► Prévalence chez l'adulte



# Asthme allergique

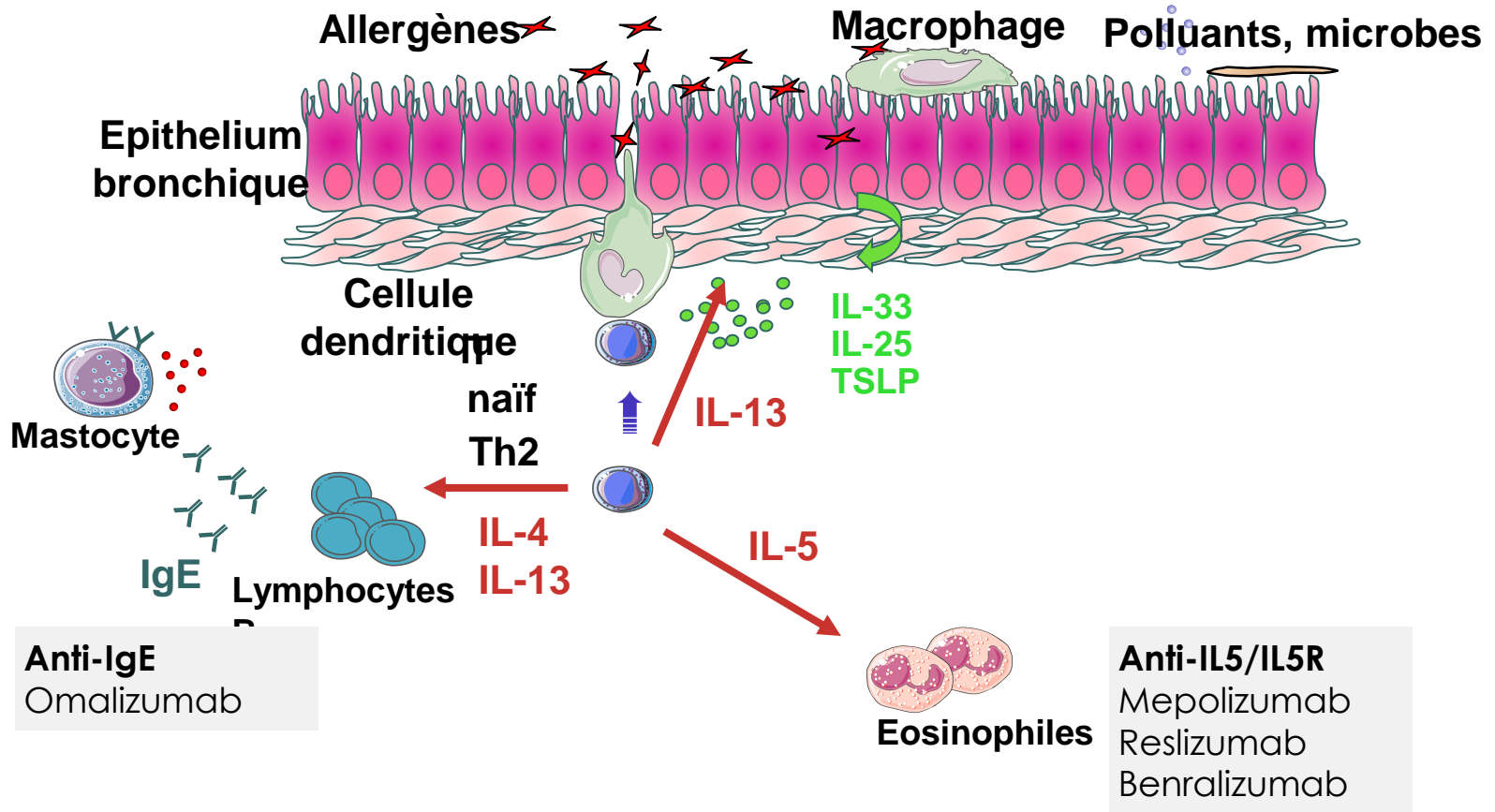
## ► Prévalence chez l'adulte



- Suède
- Augmentation de la prévalence de l'asthme allergique
- Stabilité de l'asthme non allergique



# Traitements ciblés

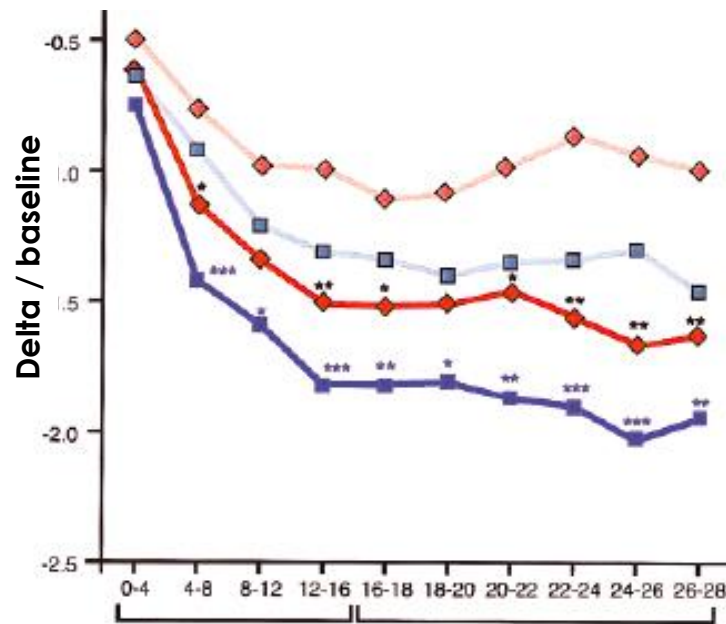


# Anti-IgE

## Biomarqueur

Test cutané ou IgE +  
aéro-allergène  
perannuel

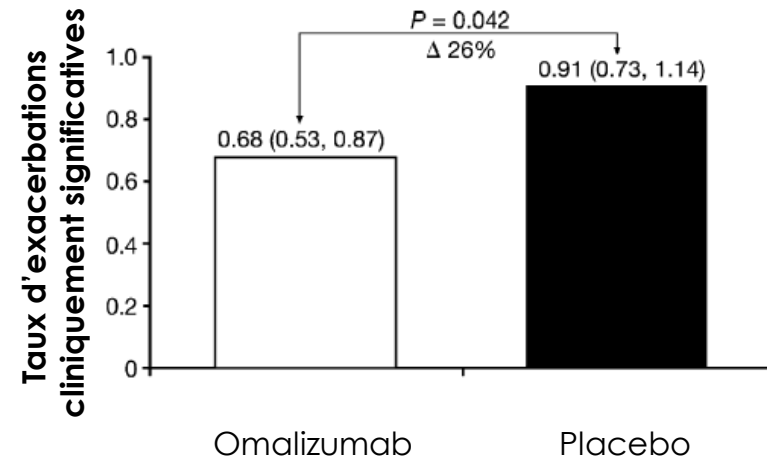
### Contrôle des symptômes



Stabilité CS

Décroissance CS

### Fréquence des exacerbations



# Anti-IL5/IL5R

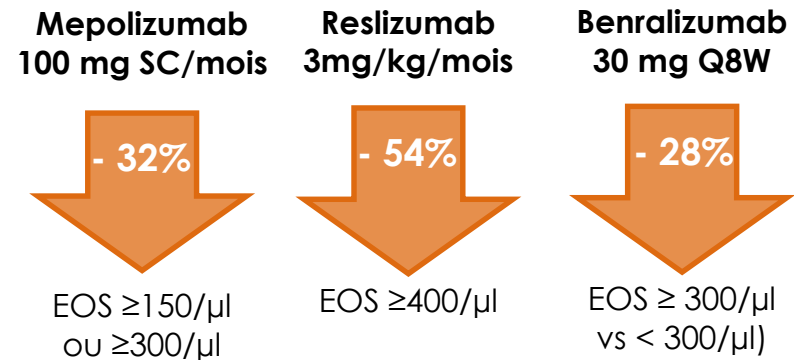
## Biomarqueur

Eosinophilie sanguine  
EOS > 300/mm<sup>3</sup>  
EOS > 400/mm<sup>3</sup>

## Contrôle des symptômes

	Delta ACQ / placebo
<b>Mepolizumab 100mg</b>	
MENSA ACQ5	- 0.44*
SIRIUS ACQ5	- 0.52*
<b>Reslizumab 3mg/kg</b>	
BREATH ACQ5	- 0.35*
2 études parallèles ACQ7	- 0,25*
<b>Benralizumab 30mg Q8W</b>	
CALIMA ACQ6	- 0.25*
SIROCCO ACQ6	- 0.29*

## Fréquence des exacerbations



# Anti-IgE

## Biomarqueur

Test cutané ou IgE +  
aéro-allergène  
perannuel

### ► Réponse aux anti-IgE

Response	Omalizumab	Placebo	p Value
Reduced symptoms†	276/517 (53)	203/481 (42)	< 0.001
Reduced usage of rescue medication‡	275/517 (53)	189/481 (39)	< 0.001
Improved lung function§	107/519 (21)	49/486 (10)	< 0.001
Improved QoL	184/447 (41)	129/414 (31)	0.002
Composite definition¶	334/521 (64)	235/488 (48)	< 0.001

➡ Sur un critère composite : 36% de non répondeurs

### ► Réponse aux anti-IL5/IL5R

Characteristic	All (n = 42)		Anti-IL-5 therapy responder (n = 32)		Anti-IL-5 therapy non-responder (n = 10)		p-value
Anti-IL-5 therapy in month, median (IQR)	12	(7–15)	12	(8–15)	9	(6–12)	0.146
<i>Anti-IL-5 therapy response criteria, n (%)</i>							
lung function (FEV <sub>1</sub> )	26	(62)	26	(81)	0	(0)	
eosinophils	39	(93)	31	(97)	8	(80)	
subjective condition	32	(76)	32	(100)	0	(0)	
<i>OCS therapy after anti-IL-5 therapy initiation</i>							
Continuous OCS therapy at baseline – mg/d, median (IQR)	5	(5–10)	5	(5–10)	5	(5–12.5)	0.821
Continuous OCS therapy at follow-up, mg/d, median (IQR)	5	(4–12.5)	4.5	(3.3–5)	10	(5–17.5)	0.080
OCS therapy discontinued at follow-up, n (%)	10	(24)	9	(28)	1	(10)	0.240

OCS oral corticosteroids, FEV<sub>1</sub> forced expiratory volume in one second. For comparisons, Fisher's exact test, Chi-squared test, Mann-Whitney U test or two-sided paired t-test were used as appropriate

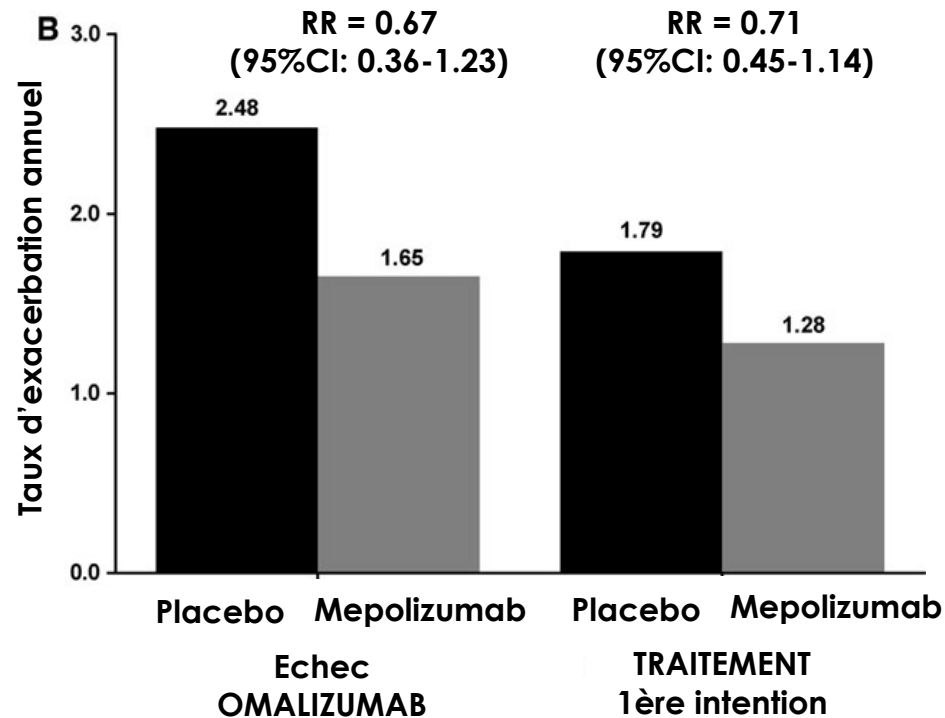
➡ Globalement 24% de non répondeurs

# Anti-IL5/IL5R

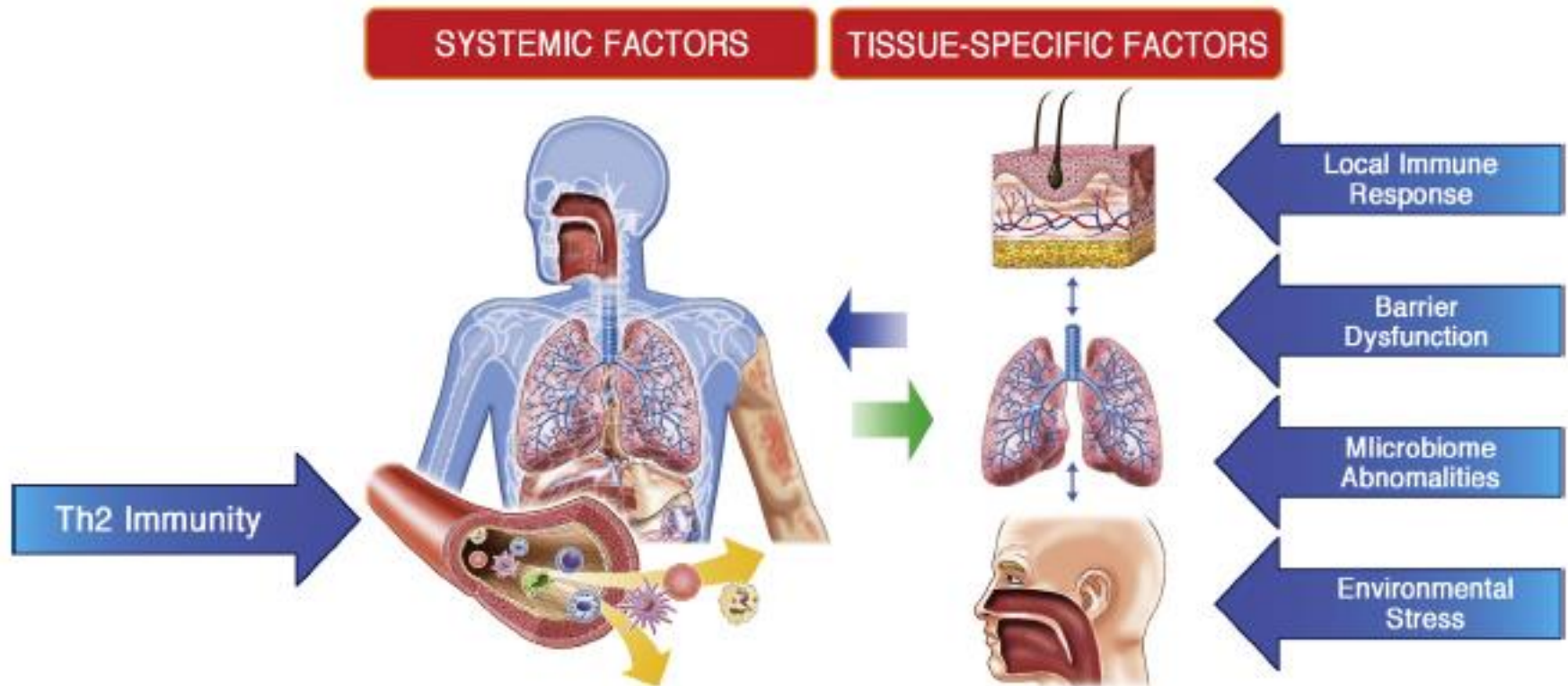
## Biomarqueur

Eosinophilie sanguine  
EOS > 300/mm<sup>3</sup>

### ► Switch omalizumab / mepolizumab

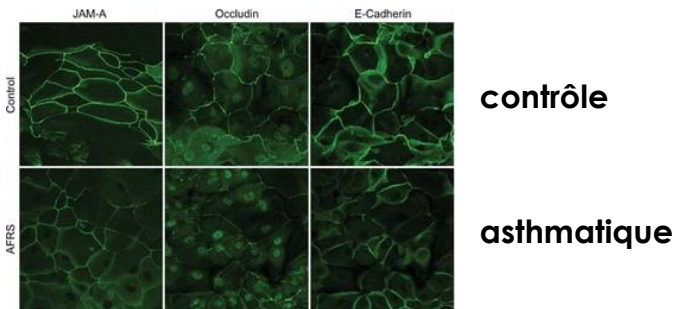
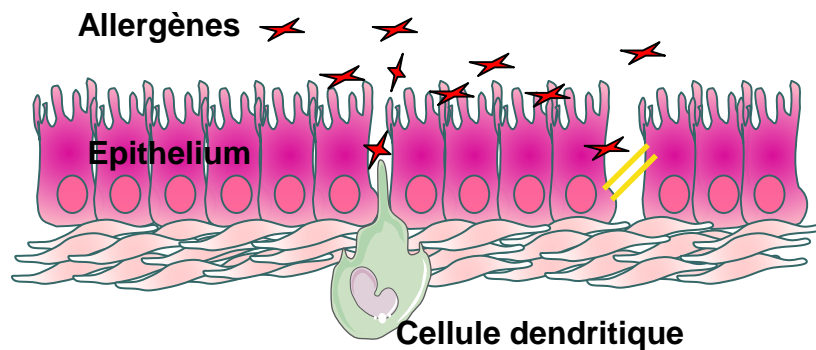


# Déterminants physiopathologiques

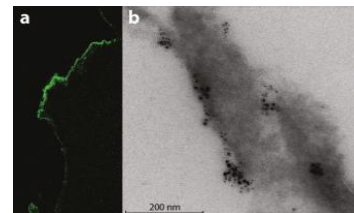


# Altération de la barrière épithéliale

## Augmentation de la perméabilité épithéliale



↓ JAM-A, occludine et E-cadherin  
Den Beste KA et al *Allergy & Rhinology* 2013



Dépôt de Bet v 1 (biopsie conjonctivale)  
Mattila et al. *Clin Trans Allergy* 2011

### • Structurelle

- GWAS : association entre gènes impliqués dans l'intégrité épithéliale et risque d'asthme (cadherin-related protein 3 - CDHR3)
- ↓ expression E-cadherine
- Perte de la polarité épithéliale (septine 2 ?)

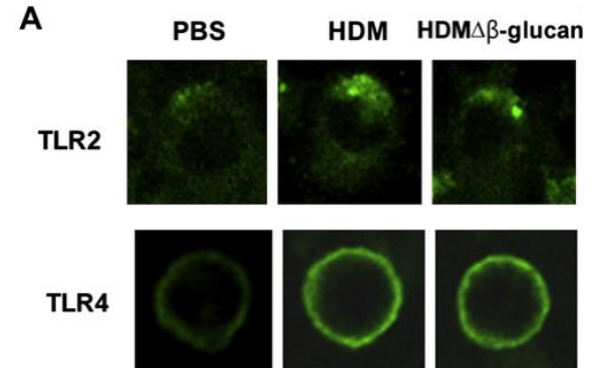
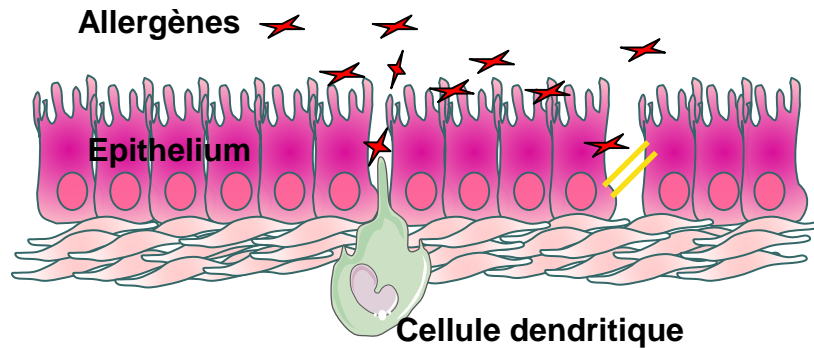
### • Susceptibilité aux agressions

- Activité protéolytique des allergènes (acariens, alternaria)



# Altération de la barrière épithéliale

## Activation de l'épithélium



Ryu JH, Am Acad of Allergy,  
Asthma & Immunology 2012

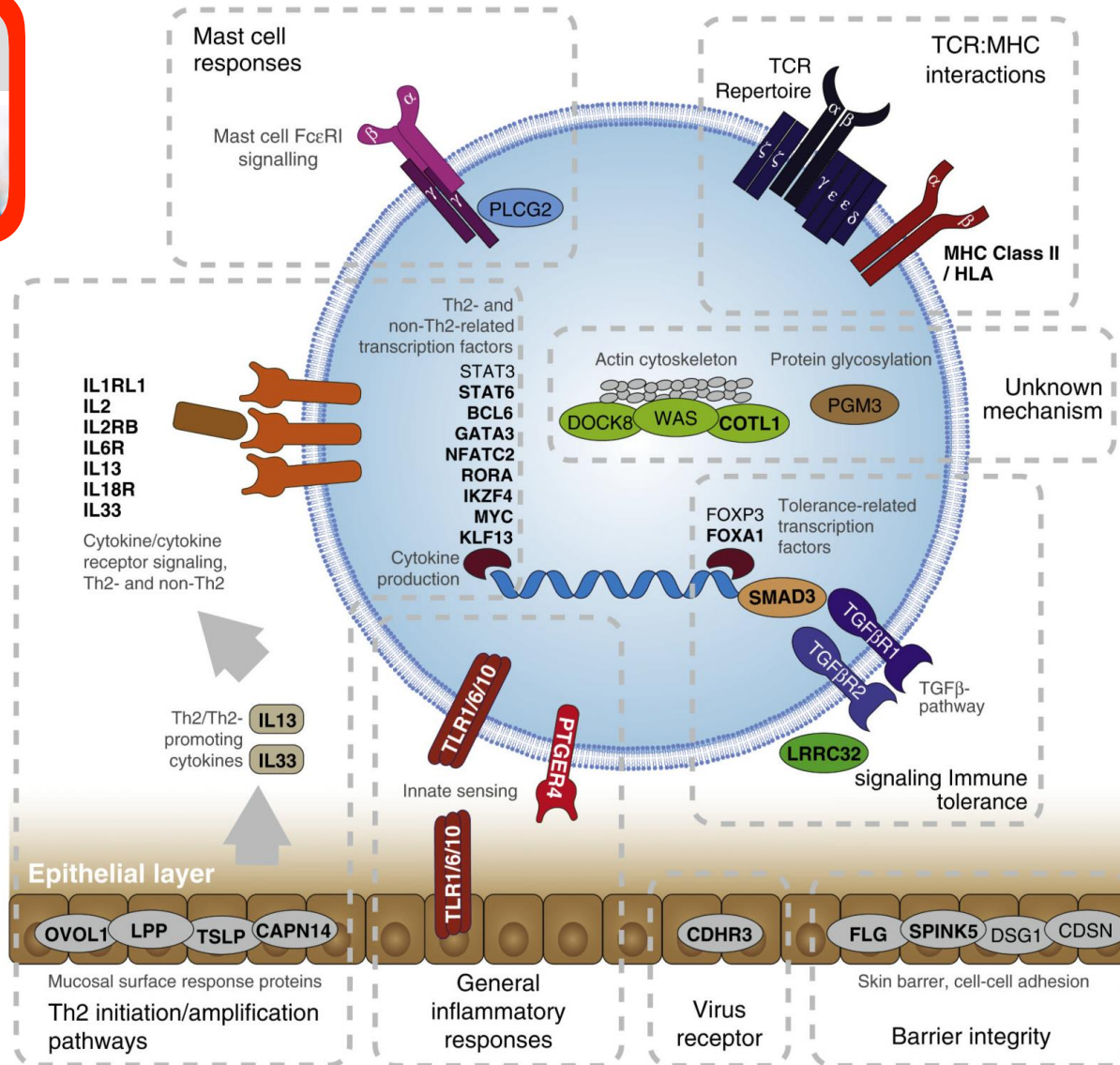
- **Activation des Récepteurs de Reconnaissance de motifs moléculaires**

- Composants protéiques et lipidiques des allergènes et/ou leurs contaminants (LPS, déjections, microbiote) (acariens / TLR4)
- Lien entre locus gènes TLR4 et risque de sensibilisation

- **Activation des Récepteurs activés par les protéases (PAR)**

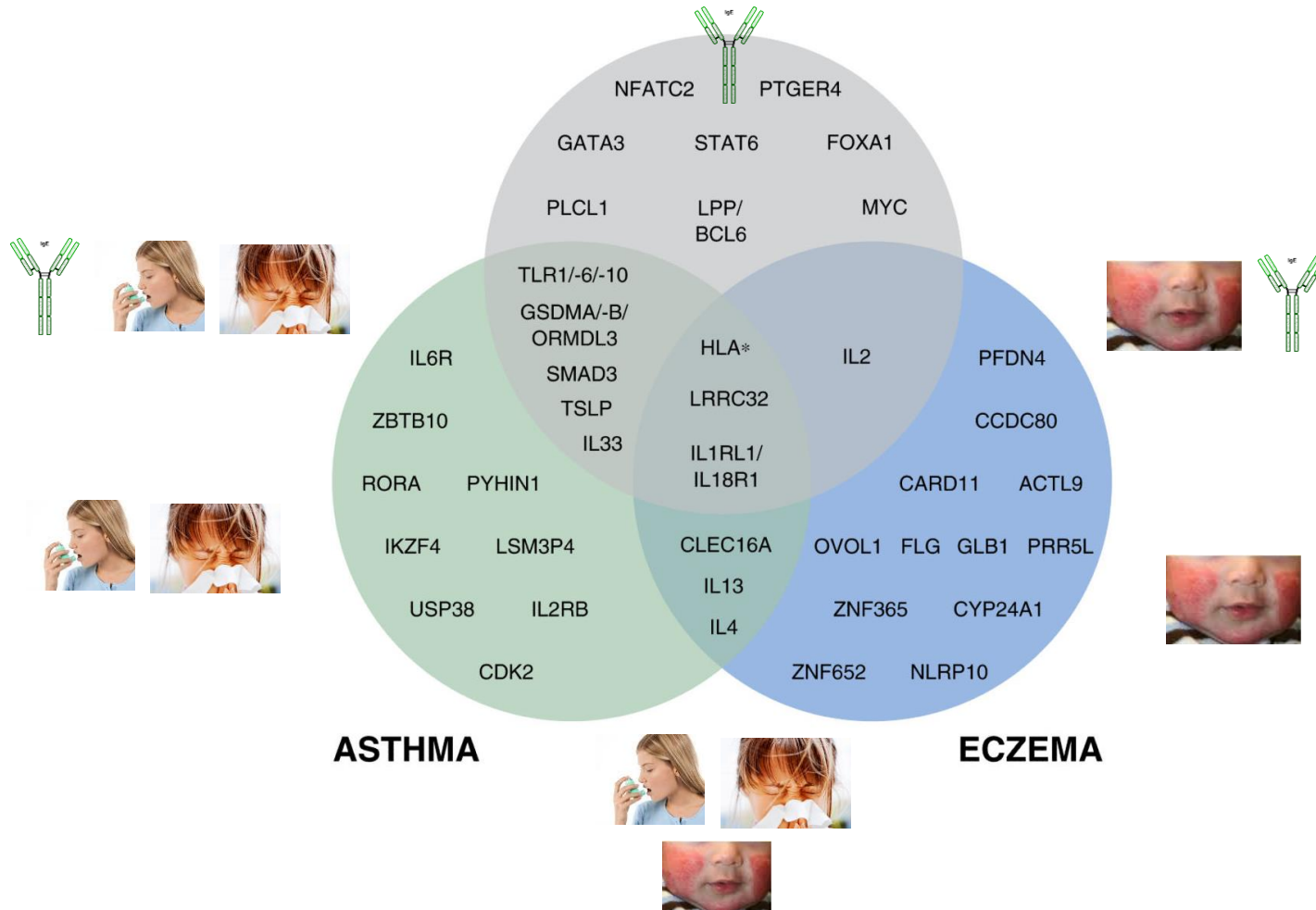
- Protéases des allergènes (acariens Der 1 et 9)

# Hétérogénéité des endotypes allergiques



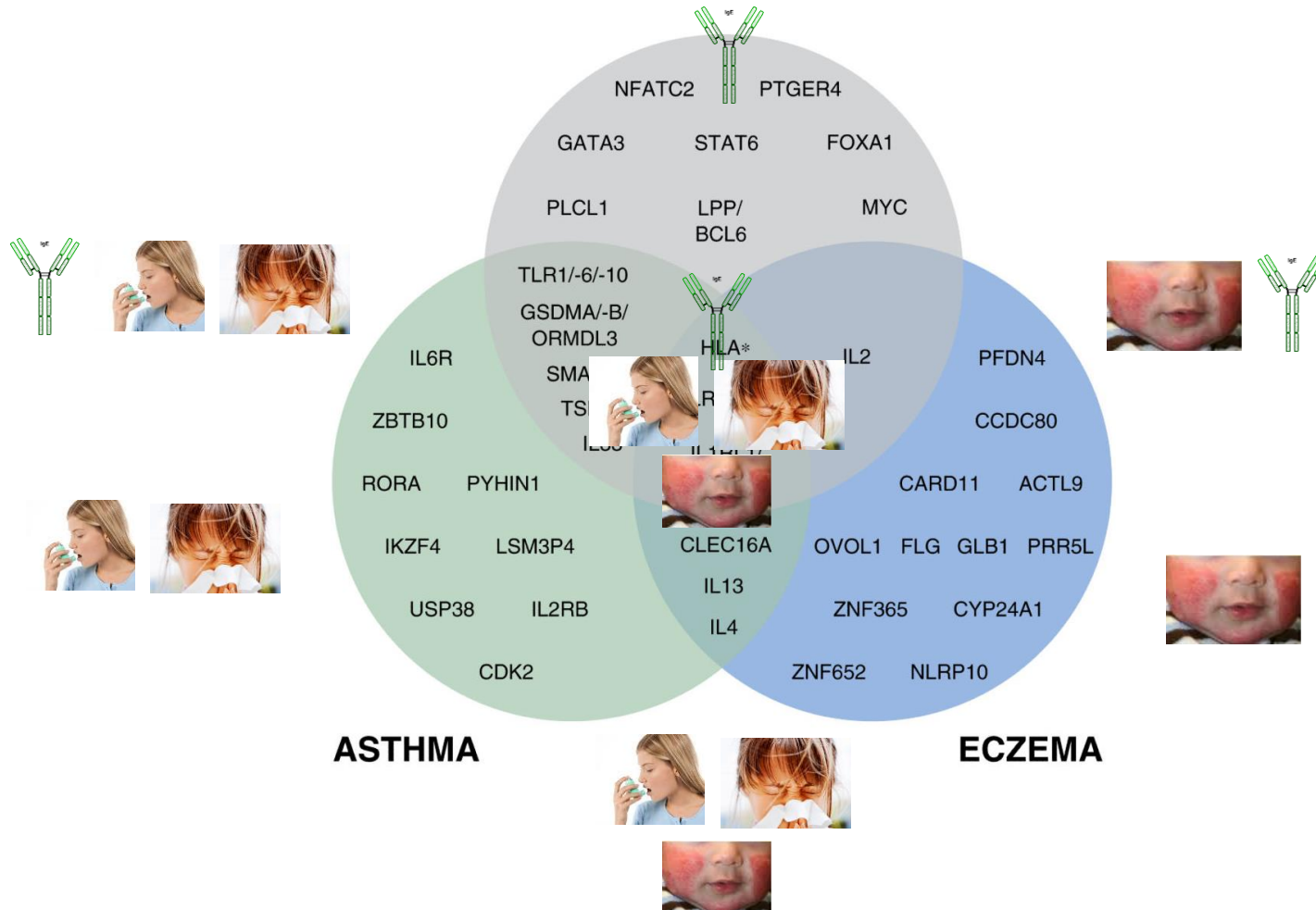
# Hétérogénéité des phénotypes allergiques

## ALLERGY / ALLERGIC SENSITIZATION



# Hétérogénéité des phénotypes allergiques

## ALLERGY / ALLERGIC SENSITIZATION



# Conclusion

---

*Les maladies allergiques respiratoires partagent un mécanisme inflammatoire commun caractérisé par la reconnaissance spécifique d'allergènes environnementaux.*

*Il s'agit d'une entité phénotypique et endotypique à part entière de l'asthme et de la rhinite.*

*Elle regroupe des mécanismes moléculaires multiples qui pourraient être à l'origine de l'hétérogénéité des formes cliniques, de la réponse aux thérapies ciblées et du pronostic.*

