



**HAL**  
open science

# L'association inhabituelle de deux maladies pulmonaires immunoallergiques : un cas de pneumopathie d'hypersensibilité associée à une aspergillose bronchopulmonaire allergique

M. Duprez, T. Soumagne, J. Maitre, G. Reboux, J.-C. Dalphin

## ► To cite this version:

M. Duprez, T. Soumagne, J. Maitre, G. Reboux, J.-C. Dalphin. L'association inhabituelle de deux maladies pulmonaires immunoallergiques : un cas de pneumopathie d'hypersensibilité associée à une aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37, pp.80 - 85. 10.1016/j.rmr.2019.11.642 . hal-03489836

**HAL Id: hal-03489836**

<https://hal.science/hal-03489836v1>

Submitted on 7 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Un cas de poumon du fermier associé à une aspergillose bronchopulmonaire allergique.**

### **A case of farmer's lung associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis.**

#### **Sous titre :**

#### **L'association inhabituelle de deux maladies pulmonaires immuno-allergiques : un cas de pneumopathie d'hypersensibilité associée à une aspergillose bronchopulmonaire allergique.**

M. Duprez<sup>1,\*</sup>, Th. Soumagne<sup>1</sup>, J. Maitre<sup>2</sup>, G. Reboux<sup>3,4</sup>, J-Ch. Dalphin<sup>1,4</sup>

#### **Titre court :**

Association de poumon du fermier et d'ABPA.

<sup>1</sup>Service de pneumologie, oncologie et allergologie respiratoires, Hôpital universitaire de Besançon, CHU Jean Minjoz, 25000 Besançon, France

<sup>2</sup>Service de pneumologie, Hôpital de Haute-Saône, 70000 Vesoul, France

<sup>3</sup>Service de parasitologie et mycologie, Hôpital universitaire de Besançon, CHU Jean Minjoz, 25000 Besançon, France

<sup>4</sup>UMR-CNRS 6249 Chrono-environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France

#### **\*Auteur-correspondant :**

M. DUPREZ

Service de pneumologie, oncologie et allergologie respiratoires, CHU de Besançon

3 boulevard Fleming, 25030 Besançon, France

Tel : 0684639098

Email : mathilde.duprez@hotmail.fr

Reçu le : 28.03.19

Accepté le : 28.10.19

#### **Déclaration de liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## RESUME :

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) sont deux formes de maladies pulmonaires aux mécanismes immunoallergiques supposés distincts.

Nous rapportons l'observation d'un agriculteur de 38 ans qui présentait depuis un mois une dyspnée fébrile résistante à l'antibiothérapie. Les diagnostics de poumon du fermier et d'aspergillose bronchopulmonaire allergique ont pu être portés sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, fonctionnels et radiologiques ainsi que selon les critères établis. L'évolution a été favorable sous éviction antigénique et corticothérapie.

Cette observation est, à notre connaissance, le cinquième cas décrit d'association entre une PHS et une ABPA. Elle suggère l'existence de facteurs de risque et mécanismes immunoallergiques communs à ces deux pathologies et fait discuter l'hypothèse que le ou les mêmes antigènes en soient responsables.

**MOTS CLES :** Pneumopathie d'hypersensibilité, alvéolite allergique extrinsèque, poumon du fermier, aspergillose bronchopulmonaire allergique, association.

## **A case of farmer's lung associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis.**

### Summary

Hypersensitivity pneumonitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis are two forms of lung disease with presumed distinct immunoallergic mechanisms.

We report the observation of a 38-year-old French farmer who, for one month, had fever and dyspnoea resistant to antibiotic therapy. A diagnosis of farmer's lung, and allergic bronchopulmonary aspergillosis was made on clinical, biological, functional and radiological evidence and according to the criteria established. The evolution was favorable with antigenic eviction and corticosteroid therapy.

This observation is to our knowledge the 5th case that describes the association of hypersensitivity pneumonitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. It suggests the existence of risk factors and immunoallergic mechanisms common to both pathologies and discusses the hypothesis that the same antigen(s) is (are) responsible for them.

**Key Words:** Hypersensitivity pneumonitis, extrinsic allergic alveolitis, farmer's lung, allergic bronchopulmonary aspergillosis, association.

Introduction :

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux fréquemment rencontrés par l'Homme et sont responsables de diverses pathologies notamment respiratoires. La réponse de l'hôte à la suite du contact avec ce micro-organisme est l'élément clé qui va déterminer si l'hôte va éliminer ce micro-organisme sans développer de maladie, s'il va être colonisé, infecté ou s'il va développer une hypersensibilité vis à vis de celui-ci [1]. Les pathologies respiratoires en lien avec l'*Aspergillus* sont variées et peuvent être classées en trois catégories pouvant occasionnellement coexister [2] : les infections invasives, caractérisées par la croissance d'*Aspergillus* dans les tissus (aspergillose pulmonaire invasive) ; les infections provoquées par la colonisation des surfaces muqueuses sans envahir les tissus (mycétome par exemple) ; et les pathologies d'hypersensibilité, qui sont définies comme des maladies causées par la réponse immunitaire de l'hôte. Ces dernières regroupent des pathologies telles que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) et la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS). Bien que l'ABPA et la PHS liée à *Aspergillus* présentent des mécanismes physiopathologiques distincts, leur association a été rarement décrite [3-5]. L'association d'une ABPA et d'une PHS liée à un autre antigène qu'*Aspergillus* n'est décrite à notre connaissance que dans un seul cas (ABPA et PHS aviaire) [6].

OBSERVATION :

Un agriculteur français de 38 ans est vu pour la première fois en hospitalisation en septembre 2018. Il présente depuis 1 mois une dyspnée d'aggravation progressive, une toux et des poussées de fièvre à prédominance vespérale. Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique n'a pas permis l'amélioration des symptômes.

Il présente comme principaux antécédents un œdème de Quincke aux crustacés, un asthme et une rhinite allergiques aux graminées, symptomatiques uniquement lors de la période des foins où il est traité ponctuellement par corticothérapie inhalée ou systémique. Il

est non-fumeur et exploite une ferme de production laitière depuis 15 ans. L'interrogatoire retrouve une exposition à des lots de paille déclassés insalubres depuis cette année.

A l'examen clinique, il est apyrétique, la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) est à 89% en air ambiant et l'auscultation pulmonaire met en évidence des crépitations et sibilants diffus.

Les tests cutanés (prick-tests) mettent en évidence une sensibilisation à *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Aspergillus* sp. et crevette.

Biologiquement, l'allergène recombinant rDer p10 (tropomyosine) est positif à 53,8 KUA/L et l'allergène recombinant dactyle (pollens de graminées) est faiblement positif à 0,73 KUA/L. Les allergènes recombinants rAsp f1, 2, 3, 4 et 6 (*Aspergillus fumigatus*) sont positifs. La pression partielle artérielle en oxygène est à 46 mmHg en air ambiant. La protéine C réactive est à 62 mg/L. Il n'y a pas d'hyperleucocytose ni hyperéosinophilie (polynucléaires éosinophiles à 219/mm<sup>3</sup>) et la valeur de la procalcitonine n'est pas significative. Les immunoglobulines E (IgE) totales sont élevées à 6568 kU/L. Les IgE spécifiques *Aspergillus* sont augmentées à 77,7 KUA/L. Les anticorps sériques anti-*Aspergillus* sont positifs en ELISA (2,02) et en Western Blot (présence de bandes spécifiques d'intensité forte). Parmi les 14 antigènes testés par double diffusion puis électrosynérèse, des arcs sont obtenus pour 5 antigènes : *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Saccharomonospora viridis*, *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium phocaicum*. Les arcs obtenus pour *Aspergillus fumigatus* et *Lichtheimia corymbifera* sont à la limite du seuil de significativité. La culture microbiologique d'un échantillon de paille du patient met en évidence *Streptomyces mesophile*, *Saccharomonospora viridis* (fig.1), *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus fumigatus*, *Wallemia sebi* et *Lichtheimia corymbifera* (tableau I).

Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un rapport de Tiffeneau à 77%, un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) à 3,17L soit 80% de la

théorique pré bronchodilatateur et à 3,40L soit 86% de la théorique post bronchodilatateur, une capacité pulmonaire totale (CPT) à 71% de la théorique, une capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone (DLCO) à 41% de la théorique, un coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (KCO) à 47% de la théorique. Le patient parcourt, lors du test de marche de 6 minutes, 570 mètres pour une distance référence de 720 mètres, avec une SpO2 minimale à 81% à la 3<sup>ème</sup> minute.

Le scanner thoracique met en évidence un aspect de verre dépoli et micronodules flous centrolobulaires diffus associé à des bronchocèles centrales lobaires supérieures droites responsables de troubles ventilatoires (*fig.2A*).

L'endoscopie bronchique objective une lésion blanchâtre obstruant la bronche dorsale lobaire supérieure droite (*fig.3*). Le lavage bronchoalvéolaire renferme 1 000 000 éléments/ml dont 70% de lymphocytes, 25% de macrophages et 5% de polynucléaires éosinophiles. L'aspiration bronchique est positive à *Aspergillus fumigatus* 10<sup>5</sup> UFC/ml et le matériel muqueux renferme des filaments mycéliens. La bactériologie et la recherche de bacilles acido-alcool-résistants sont négatives. Il existe une inflammation pariétale avec nombreux polynucléaires éosinophiles, sans filament mycélien sur les biopsies bronchiques.

Le diagnostic d'une forme aiguë de maladie de poumon du fermier (PDF) associée à une ABPA est retenu. Une éviction antigénique est réalisée (port d'un masque double cartouche lors de ses activités professionnelles) et une corticothérapie systémique est introduite à 40 mg/j pendant 1 mois, 30 mg/j pendant 1 mois, puis est diminuée et maintenue à 20 mg/j.

Il existe, trois mois après l'introduction de cette corticothérapie systémique, une nette amélioration : l'examen clinique est parfaitement normal (SpO2 à 97%), les IgE totales ont diminué de 66% (2254 kU/L), les volumes et les débits sont normaux, la DLCO est améliorée, à 65% de la théorique et il parcourt, lors du test de marche de 6 minutes, 750 mètres avec une SpO2 minimale à 92% à la 5<sup>ème</sup> minute. Le scanner thoracique met en évidence une

disparition des bronchocèles laissant place à des bronchectasies sans impaction mucoïde, et une disparition des opacités en verre dépoli (*fig.2B*).

## DISCUSSION :

Nous rapportons ici le cas d'un patient présentant une forme aiguë de PDF et une ABPA. Le diagnostic de PDF est retenu sur l'association d'une exposition antigénique identifiée, d'une alvéolite lymphocytaire, d'une présentation clinique, radiologique et fonctionnelle compatibles et d'une amélioration après éviction antigénique [7]. Le diagnostic d'ABPA a été posé en se reportant aux critères établis par *Agarwal* [8] : présence d'un asthme, de 2 critères majeurs avec des IgE totales > 1000 IU/mL, des IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* augmentées et des tests cutanés positifs à *Aspergillus* ainsi qu'au moins 2 autres critères mineurs, la présence d'anticorps anti-*Aspergillus* et des anomalies radiologiques compatibles. Enfin, la corticothérapie systémique et l'éviction antigénique ont permis une évolution clinique, biologique, fonctionnelle et radiologique favorable. Aucun traitement antifongique n'a été introduit en raison d'une première exacerbation d'ABPA d'évolution rapidement favorable sous corticothérapie systémique seule.

La survenue d'une PHS et d'une ABPA, déjà décrite dans 4 autres cas dans la littérature (*tableau II*), suggère que cette association n'est probablement pas fortuite et pourrait être liée à des facteurs de risque et mécanismes immunoallergiques communs. Cette association pourrait être sous diagnostiquée, du fait de caractéristiques cliniques et fonctionnelles parfois comparables. La PHS et l'ABPA ont en commun la mise en jeu d'une réaction d'hypersensibilité de type III, IgG médiée [9]. Une prédisposition génétique et des formes familiales sont décrites dans ces deux pathologies. Dans le milieu agricole, le risque de poumon du fermier est lié à la concentration en micro-organismes [10]. Il est aussi suggéré que des taux importants d'exposition à *Aspergillus* pourraient être associés à des exacerbations d'ABPA. Il existe possiblement une relation de type dose-effet commune à ces

deux pathologies. De plus, parmi les 4 cas d'association PHS-ABPA décrits dans la littérature, auxquels s'ajoute le nôtre, 3 sont agriculteurs, soulignant le rôle de l'environnement agricole (*tableau II*). Un même antigène, *Aspergillus*, peut être responsable à la fois de PHS et d'ABPA. Parmi les cas d'association de ces deux pathologies décrits dans la littérature, il s'agit de PHS à *Aspergillus* dans 3 cas (*tableau II*), faisant d'*Aspergillus* un possible antigène commun. Dans notre cas, parmi les micro-organismes mis en évidence dans la paille du patient, seul *Saccharomonospora viridis*, présent en fortes concentrations, est associé à des précipitines sériques significativement positives. Il s'agit donc probablement de l'antigène responsable de la PHS. *Aspergillus fumigatus*, habituellement rare dans les pailles et les foins, est également retrouvé dans la paille et l'obtention d'arcs à la limite du seuil de significativité n'exclut pas sa responsabilité dans la survenue de la PHS. Il aurait été intéressant de pouvoir mesurer les IgE spécifiques vis-à-vis de *Saccharomonospora viridis* dont la responsabilité dans la mycose bronchopulmonaire allergique de notre patient n'est pas exclue.

D'autre part, *Aspergillus* ne devenant pathogène que lorsque des conditions générales ou locales sont favorables à son développement, comme chez des patients atteints d'asthme ou de mucoviscidose pour l'APBA, l'ABPA pourrait survenir à ce même titre chez des patients atteints de PHS, en causant une altération de l'épithélium bronchique, favorisant alors la colonisation des voies aériennes par *Aspergillus*, suite à l'inhalation de ses spores.

## CONCLUSION :

Nous rapportons un cas d'association de PHS et d'ABPA chez un même patient, suggérant l'existence de facteurs de risque et mécanismes immunoallergiques communs. Il est possible que le ou les mêmes antigènes soient responsables des deux pathologies.

## Références

- [1] Park SJ et Al. Innate immunity to *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Rev* 2009 ;22:535-51.
- [2] Buckingham SJ et Al. *Aspergillus* in the lung : diverse and coincident forms. *Eur Radiol* 2003;13:1786-800.
- [3] Baur X et Al. Allergische bronchopulmonale aspergillose mit heustaubinduzierter alveolitis und asthma bronchiale, *DMW* 1998,113.Jg.,Nr.27
- [4] Allmers H et Al. Two year follow-up of a garbage collector with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Am J Ind Med* 2000 ;37:438-42.
- [5] Sharma BB et Al. Hypersensitivity pneumonitis : the dug-well lung. *Allergy Asthma Proc* 2013 ;34:e59-64.
- [6] Krasnick J et Al. Multifactorial immunologic lung disease : a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:239-41.
- [7] Soumagne T et Al. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018;12:6, 493-507.
- [8] Agarwal R et Al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis : review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria, *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
- [9] Trompelt J et Al. Analysis of IgG subclass and IgE response in allergic disease caused by *Aspergillus fumigatus* by immunoblotting techniques. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 ;104:390-8.
- [10] Roussel S et Al. Farmer's lung disease and microbiological composition of hay: a case-control study. *Mycopathologia* 2005 ;160:273-9.

## **Légende des figures**

Fig.1 Colonies de *Saccharomonospora viridis* (en bleu)

Fig.2A Coupe tomодensitométrique thoracique axiale au diagnostic

Fig.2B Coupe tomодensitométrique thoracique axiale à 3 mois de corticothérapie systémique

Fig.3 Vue per endoscopique de la bronche dorsale lobaire supérieure droite

Tableau I : précipitines sériques du patient et culture microbiologique d'un échantillon de sa paille.

Antigènes	Précipitines sériques du patient		Micro-organismes retrouvés dans la paille (quantité)
	Double diffusion	Electrosynérèse	
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	3 arcs*	1 arc*	400 UFC/g
<i>Wallemia sebi</i>	1 arc	1 arc	5000 UFC/g
<i>Eurotium amstelodami</i>	0 arc	1 arc	-
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	1 arc	4 arcs	-
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	4 arcs	5 arcs	-
<i>Saccharomonospora viridis</i>	2 arcs	5 arcs	40000 UFC/g
<i>Mycobacterium avium</i>	2 arcs	6 arcs	-
<i>Mycobacterium phocaicum</i>	1 arcs	5 arcs	-
Fientes de pigeon	0 arc	Non testé	-
Fientes de perruche	0 arc	Non testé	-
Fientes de poule	1 arc	Non testé	-
Fientes de canari	2 arcs	0 arc	-
Fientes de canard	3 arcs	0 arc	-
<i>Aspergillus fumigatus</i> , antigène métabolique	3 arcs*	1 arc*	8000 UFC/g
<i>Aspergillus fumigatus</i> , antigène somatique	3 arcs	0 arcs	-
<i>Aspergillus glaucus</i>	Non testé	Non testé	10000 UFC/g
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Non testé	Non testé	20000 UFC/g
<i>Streptomyces mesophile</i>	Non testé	Non testé	80000 UFC/g

Les valeurs des précipitines positives sont en gras. Les valeurs des précipitines à la limite du seuil de significativité sont suivies d'un astérisque.

Tableau II : caractéristiques des cas décrits d'association entre une pneumopathie d'hypersensibilité et une aspergillose bronchopulmonaire allergique.

	Cas de notre patient	Cas de Baur X [3]	Cas de Allmers H [4]	Cas de Sharma BB [5]	Cas de Krasnick J [6]
Terrain/exposition	Homme, 38 ans, non fumeur, asthme, agriculteur exposé à des lots de paille déclassés où sont retrouvés 7 micro-organismes dont <i>Aspergillus fumigatus</i>	Femme, 55 ans, asthme, agriculteur exposé au foin	Homme, 29 ans, éboueur exposé à un camion à déchets où est retrouvé <i>Aspergillus fumigatus</i>	Homme, 23 ans, non fumeur, agriculteur exposé à un puit où est retrouvé <i>Aspergillus niger</i>	Asthme
Clinique	Dyspnée, toux sèche, fièvre, hypoxie, crépitants, sibilants	Dyspnée, toux productive, hémoptysie, fièvre, crépitants, sibilants	Dyspnée, toux productive, douleur thoracique, fièvre	Toux, hypoxie, sibilants	-
IgE totales	6568 kU/L	2100 kU/L	5430 kU/L	Augmentées	-
IgE spécifiques <i>Aspergillus</i>	77,7 KU/L	9,5 KU/L	90,5 KU/L	-	-
Anticorps anti- <i>Aspergillus</i>	Positifs	Positifs	Positifs	-	Positifs
Précipitines positives	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Saccharomonospora viridis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> et <i>phocaicum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> *, <i>Lichtheimia corymbifera</i> *	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	Oiseaux (bouvreuil)
Hyperéosinophilie	non	oui	oui	oui	-
Prick-tests positifs	<i>Aspergillus</i> sp, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , crevette	<i>Aspergillus</i> , Plumes d'oiseaux	<i>Aspergillus</i> , <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , Cafards, <i>Penicillium expansum</i> ,	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus</i> , Chat

			Penicillium notatum		
Allergènes recombinants positifs	rDer p10, dactyle, rAsp f1,2,3,4,6	-	-	-	-
Test de provocation respiratoire	-	-	Positif à Aspergillus fumigatus	Positif à Aspergillus niger	-
VEMS	86%	-	68%	-	-
Volumes pulmonaires	CPT 71%	CV normale	CPT 78%	diminués	-
DLCO	41%	normale	73%	-	-
Imagerie	Verre dépoli, micronodules, bronchocèles, troubles ventilatoires	Condensations, bronchectasies	Bronchectasies, infiltrations, atélectasies	Verre dépoli, nodules	-
Cytologie lavage bronchoalvéolaire	70% lymphocytes	-	-	80% lymphocytes	-
Aspiration bronchique	Aspergillus fumigatus 105UFC/ml	Aspergillus	-	-	-

\*à la limite du seuil de significativité, IgE : immunoglobulines E, VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, CV : Capacité Vitale, DLCO : capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone.







