

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2006

N° 124

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pneumologie

par

Anaïs PIPET

Née le 03 août 1978 à Reims (51)

Présentée et soutenue publiquement

le 06 octobre 2006

**Evaluation à 5 ou 10 ans de 20 patients porteurs
d'une Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique :
impact de l'itraconazole.**

Président : Monsieur le Professeur CHAILLEUX
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GERMAUD

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
INTRODUCTION.....	5
GENERALITES SUR L'ABPA.....	6
1. DEFINITION :	6
2. HISTORIQUE :	6
3. EPIDEMIOLOGIE :	6
4. ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE :	7
4.1. Aspergillus fumigatus :	7
4.2. Facteurs favorisants :	8
4.3. Les étapes de l'inflammation broncho-pulmonaire :	8
5. DIAGNOSTIC :	9
5.1. Les critères de diagnostic de Greenberger :	9
5.2. Symptômes :	10
5.3. Signes radiologiques :	10
5.4. Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) :	12
5.5. Examens biologiques :	12
5.6. Place de l'anatomo-pathologie :	13
6. CLASSIFICATION EN STADES :	13
6.1. Les 5 stades cliniques de Patterson et Greenberger :	13
6.2. Les stades de Greenberger et de Kumar :	14
7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	15
8. ELEMENTS DU TRAITEMENT :	16
8.1. Les objectifs du traitement :	16
8.2. Les corticoïdes systémiques restent la pierre angulaire du traitement :	17
8.3. L'itraconazole : présentation :	17
8.4. Preuves de l'efficacité de l'itraconazole dans l'ABPA :	19
8.4.1. L'hypothèse physiopathologique de départ :	19
8.4.2. Les études non contrôlées :	19
8.4.3. Les études contrôlées :	20
8.4.4. L'analyse du groupe Cochrane :	20
8.5. Traitement de l'asthme et des éventuelles pathologies ORL associées :	20
8.6. Pas de place pour l'immunothérapie spécifique (ITS)... :	21
9. MODALITES DU SUIVI :	21
9.1. Recommandations d'après la littérature :	21
9.2. Critères de réponse au traitement :	21
10. PROBLEMATIQUES ACTUELLES ET PLACE DE CETTE ETUDE :	22
MATERIEL ET METHODES.....	24
1. TYPE D'ETUDE :	24
2. POPULATION ETUDIEE :	24
2.1. Recherche des patients ABPA sur Nantes :	24
2.2. Recherche ciblée sur les patients ayant reçu de l'itraconazole :	24
3. RECUEIL DES DONNEES :	25
3.1. Nature des données :	25
3.2. Définitions :	25
3.2.1. Atopie :	25
3.2.2. Tabagisme :	25

3.2.3.	Exacerbation :	26
3.2.4.	Rémission :	26
3.2.5.	Corticodépendance :	26
3.2.6.	Corticorésistance :	26
4.	ANALYSE DES DONNEES :	26
4.1.	Critères d'analyse méritant d'être précisés :	26
4.1.1.	Critères permettant de repérer une exacerbation :	26
4.1.2.	Définition de la réponse thérapeutique :	27
4.1.3.	Evolution des bronchectasies :	27
4.2.	Analyse statistique :	27
	RESULTATS	28
1.	POPULATIONS LORS DU 1 ^{er} TRAITEMENT PAR ITRACONAZOLE (T0) :	28
1.1.	Groupe « 5 ans de suivi » (tableaux 13, 14 et 18) :	28
1.2.	Groupe « 10 ans de suivi » (tableaux 15, 16 et 18) :	28
1.3.	Comparaison des 2 groupes à T0 :	29
1.4.	Signes cliniques lors du diagnostic d'ABPA :	34
2.	COMPARAISON A 5 ET 10 ANS :	35
2.1.	Clinique à 5 ans des patients 1 à 10 :	35
2.2.	Evolution fonctionnelle et radiologique à 5 ans pour les 2 groupes :	36
2.2.1.	EFR à 5 ans :	36
2.2.2.	Lésions radiologiques à 5 ans :	37
2.3.	Charge thérapeutique chez les patients 1 à 10 :	37
2.4.	Devenir à 10 ans des patients 11 à 20 :	38
2.4.1.	Clinique :	38
2.4.2.	EFR :	39
2.4.3.	Lésions radiologiques :	39
2.4.4.	Charge thérapeutique :	40
3.	LES EXACERBATIONS :	41
3.1.	Description :	41
3.1.1.	Nombre :	41
3.1.2.	Saisons :	42
3.1.3.	Critères menant à la décision de traiter :	42
3.1.4.	Hospitalisations :	43
3.2.	Schémas thérapeutiques :	43
3.3.	Réponse en fonction des thérapeutiques :	43
3.4.	Facteurs de risque d'exacerbations :	44
3.5.	Evolution dans le temps de la fréquence des exacerbations :	45
3.6.	Visualisation de l'évolution des paramètres biologiques et du VEMS par patient :	46
3.6.1.	Patient 1 :	46
3.6.2.	Patient 3 :	48
3.6.3.	Patient 4 :	49
3.6.4.	Patient 5 :	50
3.6.5.	Patient 6 :	51
3.6.6.	Patient 7 :	52
3.6.7.	Patient 8 :	53
3.6.8.	Patient 11 :	54
3.6.9.	Patient 13 :	55
3.6.10.	Patient 14 :	56
3.6.11.	Patient 15 :	57
3.6.12.	Patient 16 :	58
3.6.13.	Patient 17 :	61
3.6.14.	Patient 18 :	62
4.	TOLERANCE DE L'ITRACONAZOLE :	63
4.1.	Doses reçues :	63

4.2.	Effets indésirables observés :	63
4.3.	Effets sur la sensibilité d'Aspergillus :	63
4.4.	Dosages d'itraconazolémie :	64
4.5.	Développement d'aspergilloses complexes sous itraconazole ?	64
DISCUSSION		65
1.	EVOLUTION A LONG TERME : COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE :	66
1.1.	Complications liées à l'ABPA :	66
1.1.1.	Décès :	66
1.1.2.	Hémoptysies :	66
1.1.3.	Surinfections bactériennes broncho-pulmonaires :	68
1.1.4.	Bronchectasies :	68
1.1.5.	Fibrose et insuffisance respiratoire chronique :	68
1.2.	Evolution de l'état général :	69
1.2.1.	Le BMI :	69
1.2.2.	Perturbations professionnelles :	69
1.3.	Evolution fonctionnelle respiratoire :	69
1.4.	Impact des traitements :	70
1.4.1.	Schémas thérapeutiques :	70
1.4.2.	Corticodépendance :	71
1.5.	Evolution des exacerbations :	71
2.	EFFETS INDESIRABLES ET RISQUES MICROBIOLOGIQUES LIES A L'UTILISATION CHRONIQUE DE L'ITRACONAZOLE :	72
2.1.	Effets indésirables à long terme :	72
2.2.	Les risques microbiologiques :	73
3.	QU'APPORTE NOTRE ETUDE AU SUJET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES ?	75
3.1.	L'enjeu :	75
3.2.	Les marqueurs biologiques actuels :	75
3.2.1.	Les IgE totales :	75
3.2.2.	Les précipitines anti-aspergillaires :	76
3.2.3.	Autres marqueurs biologiques :	77
3.3.	Le dosage des IgG spécifiques en ELISA :	77
4.	PROJET D'ETUDE PROSPECTIVE :	78
4.1.	Nécessité d'harmonisation de la prise en charge :	78
4.2.	Proposition d'évaluation avant traitement :	78
4.3.	Proposition de suivi :	80
4.4.	Gestion des exacerbations :	81
CONCLUSION		82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		84
ANNEXES :		89
ANNEXE 1 : évolution du BMI (kg/m ²) sur la période étudiée.		89
ANNEXE 2 : études statistiques		90
ANNEXE 3 : évolution des paramètres fonctionnels respiratoires à 5 ans pour les 20 patients :		92
ANNEXE 4 : charge thérapeutique par patient.		93
ANNEXE 5 : autres données cliniques à 5 et 10 ans.		94
ANNEXE 6 : évolution des paramètres fonctionnels respiratoires à 10 ans :		95
ANNEXE 7 : gestion des exacerbations.		96
ANNEXE 8 : évolution du VEMS, des IgE totales, de l'éosinophilie, avant et après traitement des exacerbations.		98
ANNEXE 9 : effets indésirables rapportés à l'itraconazole.		100
ANNEXE 10 : score de gravité de l'asthme selon le groupe GINA.		101
ANNEXE 11 : questionnaire de qualité de vie du St George's Hospital.		102
ANNEXE 12 : fiche d'information patient [80]		105

INTRODUCTION

L'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) est une affection rare dans la population générale, mais préoccupante dans les sous populations touchées par l'asthme ou la mucoviscidose.

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique évoluant par poussées entrecoupées de rémissions. Les critères diagnostiques sont actuellement bien définis. Patterson et Greenberger ont stratifié l'évolution en 5 stades [1]. Cette classification datant de 1982 reste admise actuellement ; le stade 5 correspond à l'insuffisance respiratoire chronique obstructive avec fibrose, soulignant la gravité de cette affection.

La corticothérapie reste le traitement de référence, mais ses effets sont mal étudiés à long terme dans l'ABPA, et le schéma de prescription n'est toujours pas consensuel. Cette corticothérapie, parfois au long cours, est grevée d'importants effets indésirables.

Au début des années 1990, les travaux de Denning [2], Germaud [3] et Pacheco [4] ont montré l'efficacité d'un nouvel antifongique azolé, l'itraconazole, seul ou associé aux corticoïdes, pour traiter une poussée d'exacerbation. Des études randomisées ont ensuite confirmé ces constatations. Cependant, aucun travail publié sur l'utilisation à long terme de l'itraconazole n'est venu compléter ces données.

Toutes ces études ne permettent pas de définir le meilleur schéma thérapeutique et la prise en charge à long terme.

Le manque de données sur l'évolution à long terme des patients depuis l'utilisation de l'itraconazole nous a portés à réaliser cette étude rétrospective sur 20 patients suivis à Nantes.

L'objectif est de définir une étude prospective sur l'évolution à long terme de tous les patients de Nantes traités par itraconazole.

GENERALITES SUR L'ABPA

1. DEFINITION :

L'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) est une maladie inflammatoire chronique dont la physiopathologie combine des mécanismes complexes d'hypersensibilité à *Aspergillus* et une colonisation bronchique par ce germe.

L'asthme et la mucoviscidose sont les deux principaux terrains prédisposant à cette pathologie.

Il s'agit d'une forme non infectieuse d'aspergillose et l'association à d'autres entités cliniques aspergillaires reste rare. Ce sont plus volontiers les aspergillomes, qui permettent un long contact antigénique propice au développement d'hypersensibilités, que les aspergilloses chroniques nécrosantes, ou les aspergilloses pulmonaires invasives [5].

Cette maladie évolue par poussées, appelées exacerbations.

Le risque évolutif est le développement d'une insuffisance respiratoire chronique compliquée de fibrose, au terme de plusieurs années de remodelage broncho-pulmonaire avec dilatations des bronches (DDB).

2. HISTORIQUE :

C'est en 1952 que l'équipe de Hinson, Moon et Plummer a publié la première série de patients souffrant d'une ABPA [6]. Les travaux de Longbottom et Pepys [7] étant venus compléter cette description initiale, l'ABPA est aussi appelée « maladie de Hinson-Pepys ».

L'association ABPA-mucoviscidose a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1965 par Mearns et al [8].

Au fil des progrès techniques, les critères de diagnostic se sont affinés : apport du dosage des IgE totales (Patterson et al, 1973), des IgE et IgG spécifiques (Patterson et al, 1974) [9], apport du scanner haute résolution pour l'analyse des bronchectasies [10].

3. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence de l'ABPA, considérée comme une « maladie orpheline », est difficile à définir avec exactitude. Outre la rareté de l'affection, l'évolution des critères diagnostiques et l'absence de marqueur spécifique sont autant d'écueils.

Cette pathologie peut se rencontrer dans toutes les régions du monde, et touche préférentiellement les asthmatiques et les patients porteurs de mucoviscidose. Un terrain atopique est souvent associé.

Les cas pédiatriques sont rares en dehors de la mucoviscidose et, dans ce cas, surviennent plutôt après l'âge de 6 ans [11, 12].

Basich et Graves en 1981 retrouvaient une fréquence de 10% dans une population d'asthmatiques corticodépendants. Schwartz et Greenberger en 1991 notaient 28% de cas d'ABPA chez 100 asthmatiques sensibilisés à *Aspergillus* [13].

Une étude indienne récente retrouvait 7,6% d'ABPA au sein d'une population de 105 asthmatiques dont 27 % étaient sous corticoïdes oraux [14]. Cette étude confirmait aussi une forte prévalence de la sensibilisation à *Aspergillus* chez les asthmatiques : 28,5 %. Les auteurs notaient que ce taux de sensibilisation s'avérait proche de ceux retrouvés par de précédentes études : 28% à Cleveland et 23% à Londres en 1978, 21,5% au Canada en 1979, 21,6% en Nouvelle-Zélande en 2000 [14, 15].

Pour la mucoviscidose, les chiffres les plus récents sont apportés par une étude à l'échelle européenne en 2000 sur 12447 patients, faisant état d'une prévalence de 7,8% d'ABPA [11].

4. ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE :

4.1. *Aspergillus fumigatus* :

Aspergillus fumigatus est l'espèce la plus fréquemment en cause dans l'ABPA, mais d'autres espèces d'*Aspergillus* et d'autres agents fongiques ont été décrits [16].

Ce champignon ubiquitaire joue un rôle primordial dans le cycle du carbone et de l'azote. Sa niche écologique de base est la terre, mais il est capable de croître sur des débris organiques. Le mode de dissémination des spores est simple, mais efficace : grâce au vent et à leur petite taille (2 à 4 µm), celles-ci diffusent aussi bien au-dehors que dans les habitations.



Image 1. Têtes aspergillaires x20. D'après [17]



Image 2. *Aspergillus fumigatus* : têtes aspergillaires au MEB (tirez = 10 μm). D'après [18]

4.2. Facteurs favorisants :

L'ubiquité d'*Aspergillus* dans le monde s'oppose à la rareté des cas d'ABPA.

Cela suggère une prééminence des facteurs d'hôte sur les facteurs de virulence liés au germe : la prédominance chez les patients asthmatiques et souffrant de mucoviscidose a fait rechercher un facteur d'hôte commun.

Faut-il incriminer des mutations du gène CFTR ? Marchand et al en retrouvaient 28,5% chez 21 patients ABPA sans mucoviscidose [19]. Les cas familiaux d'ABPA sont cependant minoritaires.

Faut-il rechercher d'autres anomalies de la barrière muco-ciliaire, rendant le milieu bronchique favorable à la germination des spores d'*Aspergillus*, et donc à la libération accrue d'allergènes ? Le rôle favorisant de l'inflammation épithéliale chronique, commun à la mucoviscidose et à l'asthme, paraît séduisant. Cependant, Cockrill et Hales [20] soulignent à juste titre que, selon cette hypothèse, tous les asthmatiques persistants sévères et sujets souffrant de mucoviscidose devraient avoir une ABPA, ce qui n'est pas le cas.

Ces hypothèses ne sont donc pas satisfaisantes à elles seules pour expliquer le développement de l'ABPA. Certaines observations sont d'ailleurs troublantes, comme ce cas de récurrence d'ABPA sur un poumon transplanté chez un jeune atteint de la mucoviscidose [21].

D'autres pistes ont été évoquées : anomalies du surfactant, implication de cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles), rôle des récepteurs Toll-like [22], système du complément [23], haplotypes HLA DR2 et DR5 à risque [24].

4.3. Les étapes de l'inflammation broncho-pulmonaire :

On pense actuellement que le processus débute à partir d'une colonisation bronchique chronique par *Aspergillus fumigatus* [25].

La germination des spores et la croissance des filaments dans le mucus de l'épithélium bronchique induit une stimulation antigénique majeure menant à une réponse allergique de

la part de l'hôte. Celle-ci combine des critères d'hypersensibilité de type I de Gell et Coombs, IgE médiée, et des critères d'hypersensibilité de type III (hypothèse de Pepys, 1969) [7, 26]. Les lymphocytes T CD4 orchestrant cette réponse inflammatoire seraient de profil sécrétoire Th2 majoritaire. Certaines études apparaissent toutefois contradictoires. Murali et al par exemple, sur des cellules in vitro, retrouvaient un profil cytokinique mixte avec production d'IL2, INF γ , et IL5 [27].

La réponse éosinophilique, initiée par la production d'IL5, et la réponse neutrophilique, induite par l'IL8, s'associent pour aboutir à une intense inflammation bronchique [22].

L'agression tissulaire chronique mènerait ainsi au remodelage bronchique et à la fibrose via un effet pro-fibroblastique [28].

L'étude de Wark et al [29] soutient cette hypothèse : chez les sujets ABPA avec bronchectasies, la cellularité de l'expectoration induite est significativement plus élevée que chez les sujets ABPA sans bronchectasies et chez les asthmatiques sensibilisés ou non à *Aspergillus*. Cette hypercellularité comporte à la fois des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

5. DIAGNOSTIC :

5.1. Les critères de diagnostic de Greenberger :

Les critères reconnus et utilisés sont ceux de Greenberger [30, 31]. Ils sont basés sur une vaste expérience de l'ABPA. Certains critères sont variables, en relation avec l'évolution « sinusoïdale » de l'ABPA, alternant phases d'exacerbation et de rémission, et ne sont présents que lors des phases d'exacerbation.

Critères constants	Critères variables
Asthme Bronchectasies proximales Hypersensibilité immédiate à <i>Aspergillus</i> (prick-test ou IgE spécifiques) Elévation des IgE totales	Infiltrats radiologiques, atélectasies Précipitines anti-aspergillaires Hyperéosinophilie sanguine Elévation des IgE totales Elévation des IgG spécifiques Présence d' <i>Aspergillus</i> dans les expectorations

Tableau 1. Critères diagnostiques d'ABPA dans l'asthme classés d'après Germaud.

Pour faire le diagnostic, « tous ou presque tous » les critères doivent être présents [30].

En 2002, Greenberger définit un minimum de 5 critères pour poser le diagnostic chez un patient asthmatique, incluant l'asthme, les bronchectasies proximales, l'hypersensibilité cutanée immédiate à *Aspergillus*, l'élévation des IgE totales, l'élévation des IgG ou IgE spécifiques aspergillaires [31].

Cependant, les bronchectasies peuvent manquer au stade initial de la maladie. Lorsqu'elles sont présentes, leur caractère proximal est très évocateur d'ABPA.

Aucun de ces critères n'est spécifique de l'ABPA et le diagnostic repose ainsi sur un faisceau d'arguments [32].

Dans le cas particulier de la mucoviscidose, les critères diagnostiques ont été adaptés car certains signes d'ABPA y sont classiques, telles les dilatations des bronches :

Détérioration clinique aiguë ou subaiguë IgE totales > 1000 kU/l Hypersensibilité immédiate à <i>Aspergillus</i> (prick-test ou IgE spécifiques) Précipitines anti-aspergillaires Modifications radiologiques
--

Tableau 2. Critères diagnostiques dans la mucoviscidose, d'après le consensus de 2001 [33]

Toujours dans le cadre de la mucoviscidose, Nepomuceno souligne l'intérêt de la recherche d'un terrain atopique pour cibler les patients à risque accru de développer une ABPA [34].

5.2. Symptômes :

Ils sont variables et aspécifiques, dépendant de la phase évolutive de la maladie.

Seront recherchés : l'aggravation d'un asthme préexistant, ou l'apparition récente d'un asthme non connu, une altération de l'état général, une fébricule, une toux productive avec des expectorations plus ou moins sales voire des bouchons muqueux ou de véritables « moules bronchiques » assez évocateurs, des douleurs thoraciques, une hémoptysie...

L'auscultation en regard d'un foyer de condensation, de dilatation bronchique ou de fibrose, peut révéler des crépitants [16, 30].

L'association à une sinusite fongique allergique, concomitante ou décalée dans le temps, est possible, mais reste rare et peu décrite [35].

5.3. Signes radiologiques :

Il faut distinguer les images permanentes des images labiles, qui évoluent au gré des poussées d'exacerbation.

Images permanentes	Bronchectasies, volontiers centrales Rare : calcification d'impactions mucoïdes Signes de fibrose aux stades évolués, emphysème paracatriciel
Images labiles	Infiltrats pulmonaires Atélectasie segmentaire, lobaire, voire pulmonaire Images d'impactions mucoïdes en « doigt de gant » Pneumothorax sur fibrose

Tableau 3. Signes radiologiques.

Tous les patients asthmatiques avec dilatations des bronches n'ont pas une ABPA, mais l'association des deux est retrouvée chez 80% des patients avec ABPA [10, 16].

Avant l'ère du scanner haute résolution, le diagnostic de dilatations des bronches reposait sur la bronchographie, de réalisation difficile chez les asthmatiques. Depuis, le scanner s'est largement imposé comme la méthode de référence.

L'étude de Neeld [10] en 1990 sur 8 patients avec ABPA retrouvait des dilatations des bronches dans 41% des lobes, avec une majorité de formes cylindriques et proximales. Sur les 16 patients de l'étude (8 ABPA et 8 asthmatiques) la radiographie de thorax en comparaison au scanner haute résolution n'avait détecté que 5 cas de dilatations bronchiques sur 9 et avait souvent conduit à des erreurs de localisation.



Image 3. Infiltrat au scanner.



Image 4. Dilatations des bronches et impactions mucoïdes au scanner.

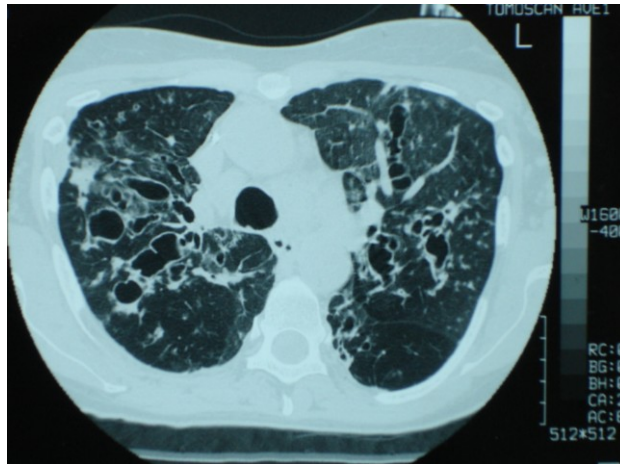


Image 5. Dilatations des bronches diffuses, kystiques, au scanner.

5.4. *Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) :*

Elles apportent des arguments, lors du suivi, pour identifier des exacerbations, et surtout évaluer le retentissement fonctionnel de l'ABPA. Mais elles ne sont pas suffisantes seules pour monitorer le traitement [16].

Lors des exacerbations, les anomalies obstructives et/ou restrictives sont aggravées [16] ; une altération du transfert alvéolo-capillaire est possible.

Nichols et al dans leur étude de 1979 [36] chez 23 patients ABPA traités par corticoïdes ne retrouvaient qu'un degré d'obstruction modéré, avec un rapport de Tiffeneau supérieur à 50% chez tous les patients. La durée moyenne d'évolution de l'ABPA chez ces patients était alors de 7 ans. Les variations de la Capacité de Diffusion du CO (TLCO) apparaissaient multifactorielles et seule l'altération durable était notée comme un facteur de gravité.

5.5. *Examens biologiques :*

Il faut souligner la variabilité des techniques de laboratoire employées pour les mesures des taux d'anticorps : dans les anciennes publications des années 1970, le dosage des IgE totales, IgE et IgG spécifiques se faisait surtout par radio-immuno-analyse (RIA).

Actuellement, les IgE spécifiques sont le plus souvent dosées par technique ImmunoCAP® (Pharmacia Diagnostics), les IgE totales par techniques ELISA ou apparentées, les IgG spécifiques par ELISA, les précipitines par méthode d'Ouchterlony ou immunoelectrophorèse (IEP). L'hémagglutination est encore utilisée car de réalisation simple et peu coûteuse, mais est moins sensible et spécifique dans l'ABPA [37].

Les unités employées pour le dosage des IgE sont les kU/l ou les ng/ml.

Les extraits antigéniques d'*Aspergillus fumigatus* sont difficiles à standardiser [23] : variations selon la période d'incubation, la composition du milieu de culture, les conditions de culture, les procédés d'extraction, etc.

Les tests ELISA pour *Aspergillus fumigatus* ne sont pas utilisés en France en routine actuellement.

La mise au point d'allergènes recombinants est primordiale pour le développement de ces tests ELISA qui nécessitent une très haute purification antigénique afin d'éviter les faux positifs. Sur environ 100 protéines aspergillaires candidates, 20 étaient bien caractérisées et

produites sous forme recombinante en 2003. Les allergènes Asp f2, f4, et f6 seraient reconnus spécifiquement par les IgE des sujets ABPA [38].

Allergène	kD	Nature de l'allergène
Asp f1	17	Ribotoxine
Asp f2	37	Protéine liant le fibrinogène ; implication dans l'adhérence à la matrice extracellulaire
Asp f3	18	Protéine de peroxisome
Asp f4	30	Non déterminée
Asp f5	42	Métalloprotéinase
Asp f6	23	Superoxyde dismutase dépendant du manganèse

Tableau 4. Nature des 6 premiers allergènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus*. D'après [38].

Ces allergènes recombinants permettront également une meilleure standardisation des allergènes utilisés pour les tests cutanés.

5.6. Place de l'anatomo-pathologie :

Puisque le diagnostic d'ABPA est avant tout clinique, biologique et radiologique, les preuves anatomopathologiques disponibles sont en général fortuites (biopsie pulmonaire à visée diagnostique révélant des lésions compatibles avec une ABPA).

Les lésions possibles sont une inflammation bronchique à éosinophiles non spécifique, des granulomes bronchocentriques, des infiltrats à éosinophiles ou inflammatoires polymorphes, des impactions mucoïdes (correspondant à des sécrétions au sein de bronches dilatées), des bouchons mucoïdes (composés de mucus et de fragments aspergillaires).

Les filaments mycéliens ne sont en général pas vus et il n'y a pas de signe d'invasion tissulaire broncho-pulmonaire [39, 40].

6. CLASSIFICATION EN STADES :

6.1. Les 5 stades cliniques de Patterson et Greenberger :

Cette classification date de 1982 [1] et avait pour but à l'époque d'individualiser des sous-groupes relevant de pronostics et de prises en charge thérapeutiques différents, afin de mieux guider le praticien.

Ces stades ne sont pas des étapes successives de la maladie, même si le stade V correspond à l'atteinte la plus sévère.

Aigu (I)	Critères diagnostiques (cf § 5.1) Régression des symptômes, des IgE totales, de l'éosinophilie, et des infiltrats pulmonaires sous traitement corticoïde
-----------------	---

Rémission (II)	Au décours d'un traitement corticoïde avec décroissance progressive sur 6 mois : absence d'exacerbation (pas de symptôme, pas de réascension des IgE, pas d'infiltrat radiologique)
Exacerbation (III)	Mêmes critères diagnostiques que la phase aiguë. Parfois asymptomatique : définie alors par un doublement du taux d'IgE totales et l'apparition d'infiltrats radiologiques
Asthme corticodépendant (IV)	Sevrage en corticoïdes impossible Exacerbations possibles IgE totales restant en général élevées
Fibrose pulmonaire (V)	Obstruction irréversible aux EFR et signes de fibrose au scanner Fréquentes surinfections bactériennes

Tableau 5. D'après Patterson et Greenberger, 1982 [1]

L'étude de Greenberger et Patterson en 1987 sur 17 patients au stade de fibrose montre que la persistance d'un VEMS < 0,8 l après le traitement initial est de pronostic péjoratif (plus de décès) [41].

6.2. Les stades de Greenberger et de Kumar :

On doit à Greenberger et Patterson en 1986 la distinction entre ABPA-S et ABPA-CB : l'ABPA-S ou « sérologique », sans dilatation bronchique (« central bronchiectasis » ou « CB »), est considérée comme une phase précoce d'ABPA [42].

Ces stades ont été complétés par Kumar en 2003 [43], par l'ABPA-CB-ORF (Other Radiologic Findings) où se surajoutent d'autres signes radiologiques (fibrose, pneumothorax, emphysème, pleurésie, lésions cavitaires, aspergillome...). Dans sa définition de l'ABPA-ORF, il associe donc quelques cas d'aspergillose complexe (ABPA + aspergillome).

Basée sur l'étude de 18 patients, cette classification a mis en évidence une corrélation avec la gravité de la maladie, le groupe ABPA-S étant le moins sévère. Avec un recul d'observation de 2 ans, aucun patient n'a progressé d'un stade à l'autre. La progression ABPA-S puis CB puis CB-ORF serait l'évolution naturelle en l'absence de traitement.

Les patients avec DDB sévères sont exposés aux surinfections bactériennes, notamment à *Pseudomonas aeruginosa*, nécessitant des cures antibiotiques prolongées. Leur prise en charge s'apparente alors à celle de la mucoviscidose.

7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le tableau 6 présente quelques diagnostics différentiels à envisager, sans exhaustivité.

Autres causes d'hyperéosinophilie	Infections parasitaires (ascaris, ankylostomiase, anguillulose...) Autres allergies broncho-pulmonaires fongiques Pneumopathie aiguë à éosinophiles Pneumopathie chronique à éosinophiles (Carrington) Vascularite de Churg et Strauss Asthme hyperéosinophilique médicamenteux
Autres causes de dilatations des bronches	Autres causes infectieuses (ex : séquelles de tuberculose, coqueluche) Maladies génétiques (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire) Maladies systémiques (polyarthrite rhumatoïde) Bronchectasies idiopathiques
Autres causes d'hyper-IgE	Syndrome d'hyper-IgE (Buckley) Autres allergies broncho-pulmonaires fongiques
Autres pathologies aspergillaires	Formes associées avec aspergillome

	Bronchite aspergillaire Colonisation bronchique aspergillaire sur BPCO Asthme allergique aspergillaire Aspergillose pulmonaire invasive Aspergillose pulmonaire semi-invasive Pneumopathie d'hypersensibilité à <i>Aspergillus</i>
Infections bactériennes	Pneumonies bactériennes banales Surinfection de DDB

Tableau 6. Quelques diagnostics différentiels.

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques mycologiques et immunologiques permettant d'individualiser certaines formes d'aspergillose :

	<i>Aspergillus</i> dans les sécrétions bronchiques	Précipitines (immuno-électrophorèse)	Antigénémie sérique	IgE totales	IgE spécifiques <i>Aspergillus</i>	Tests cutanés 1/1000e
ABPA	++	++ à +++	-	++++	+++	++++
Aspergillome	++	++++	-	-	-	--
Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante	+ à +++	+ à +++	?	-	-	-
Aspergillose pulmonaire invasive	+ à +++	- à ++	+++	-	-	-

Tableau 7. D'après Germaud et al [44].

8. ELEMENTS DU TRAITEMENT :

8.1. Les objectifs du traitement :

- Limiter les exacerbations

- Eradiquer la colonisation aspergillaire
- Prendre en charge l'asthme associé, éventuellement la pathologie broncho-pulmonaire sous-jacente, une sinusite associée
- Prévenir l'évolution vers la fibrose et l'insuffisance respiratoire

8.2. *Les corticoïdes systémiques restent la pierre angulaire du traitement :*

La corticothérapie orale dans l'ABPA est employée depuis plusieurs décennies pour le traitement initial et des exacerbations, avec efficacité [45, 46]. Les critères d'efficacité relevés sont une résolution des symptômes, des infiltrats pulmonaires, une baisse du taux d'IgE totales et la normalisation de l'hyperéosinophilie [1, 20].

En revanche, dans la gestion au long cours de l'ABPA, il n'est pas prouvé que ce traitement prévienne la progression vers des lésions destructrices broncho-pulmonaires [46].

Aucun consensus n'existe actuellement sur le schéma de corticothérapie optimal.

Cockrill conseillait une dose de 0,5 mg/kg/j durant 15 jours avec décroissance progressive sur 6 mois [20], tandis que Tillie-Leblond, dans un article de 2005, recommandait une décroissance sur 6-8 semaines [16].

Greenberger en 2002 [31] recommandait un traitement de 0,5 mg/kg/j durant 15 jours, puis 1 jour sur 2 durant 6-8 semaines, puis un sevrage de 5-10 mg tous les 15 jours.

Dans le cas des stades IV (asthme corticodépendant), il convient de trouver la dose minimale efficace.

Il en va de même pour les patients à rechutes fréquentes. Le seuil de 7,5 mg d'équivalent prednisone avait été noté en 1973 par Safirstein et al comme le seuil critique en deçà duquel les exacerbations étaient plus fréquentes [46].

Lorsque les lésions destructrices sont installées, les corticoïdes oraux sont peu efficaces [1].

Les risques de la corticothérapie au long cours ont porté à rechercher des alternatives thérapeutiques parmi les antifongiques. Avant l'itraconazole, aucune molécule ne s'était montrée suffisamment efficace et bien tolérée. L'article de Chiu [45] refait le point sur l'historique de ces tentatives : amphotéricine B, nystatine, natamycine en aérosols n'ont montré que des bénéfices modestes. Si des espoirs ont pu être misés sur le kétoconazole, sa toxicité en a vite limité les études...

8.3. *L'itraconazole : présentation :*

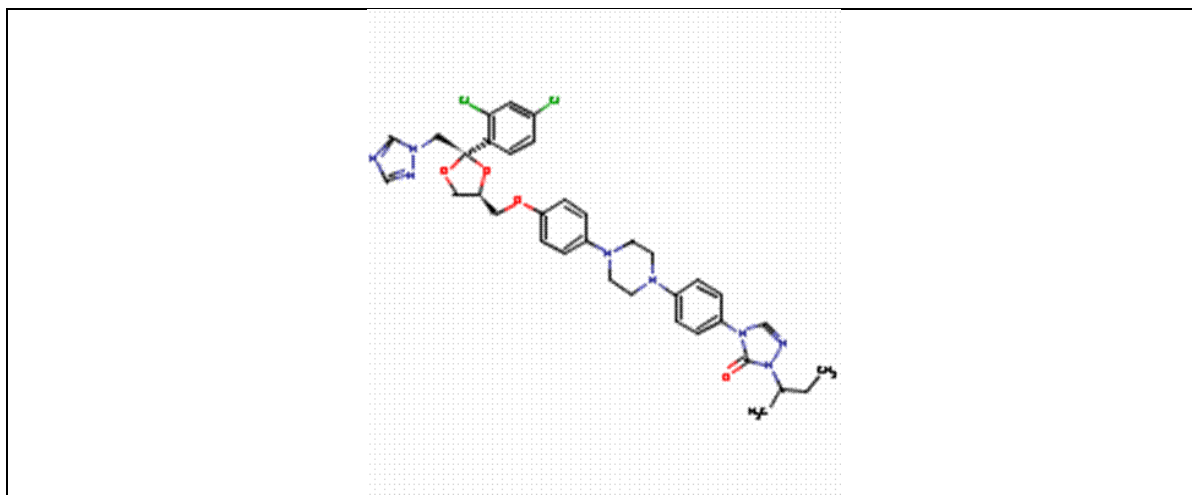


Image 6. Formule chimique de l'itraconazole.

Il s'agit d'un antifongique de la classe des triazolés. C'est le premier azolé possédant une activité satisfaisante sur les *Aspergillus* [47].

Il est commercialisé par le laboratoire Janssen-Cilag, sous forme de gélules dosées à 100 mg, et sous le nom de Sporanox®. Il existe aussi une forme buvable à 10 mg/ml, et une forme injectable à 10 mg/ml.

Depuis 1992 la forme orale a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour les aspergilloses broncho-pulmonaires et pulmonaires nécrosantes, y compris chez l'immunodéprimé, les aspergilloses invasives en relais de l'amphotéricine B, les aspergillomes inopérables symptomatiques. L'AMM pour la forme injectable a été obtenue en 2004.

Du fait de son large spectre antifongique, on l'utilise aussi pour des mycoses superficielles (kératites fongiques, pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées), les histoplasmoses, les paracoccidiomycoses, les chromomycoses [47, 48].

Son action s'exerce sur l'enzyme 14 alpha-déméthylase, dépendante du cytochrome P450, bloquant la synthèse de l'ergostérol et donc de la membrane fongique. L'affinité de l'itraconazole pour les systèmes enzymatiques des cellules de mammifères est moindre que pour les enzymes fongiques [49].

La biodisponibilité est très variable d'un sujet à l'autre, améliorée par la prise per-prandiale des gélules.

La diffusion tissulaire est très importante (volume de distribution = 550 l). La demi-vie d'élimination de 20 à 30 heures autorise une prise unique par jour pour les posologies inférieures à 400 mg/j. L'excrétion se fait à la fois par la voie urinaire et fécale.

Les principaux effets indésirables sont : nausées, douleurs abdominales, diarrhées, décrits chez moins de 10% des patients. Des réactions allergiques, perturbations hépatiques, céphalées, vertiges, sensations d'asthénie, oedèmes, sont possibles mais plus rares [47, 48].

Les risques d'interactions médicamenteuses sont importants, comme avec les autres azolés, liés à l'action sur le cytochrome P450.

8.4. Preuves de l'efficacité de l'itraconazole dans l'ABPA :

8.4.1. L'hypothèse physiopathologique de départ :

L'association de mécanismes inflammatoires et d'une colonisation bronchique chronique à *Aspergillus* plaide pour un traitement combinant molécule anti-inflammatoire et antifongique [25].

8.4.2. Les études non contrôlées :

Plusieurs petites séries, incluant ou non des patients atteints de mucoviscidose, ont souligné l'intérêt potentiel de cette molécule dans l'ABPA dès le début des années 1990 [2-4, 34, 50-56]. Le tableau 8 récapitule leurs caractéristiques et résultats.

Auteurs	Pathologie	Nombre de patients	Posologie (mg/j)	Durée	Résultats
De Beule (1988)	ABPA	5	50 à 400	132 à 186j	Amélioration clinique, négativation de l'ECBC pour les 4 ABPA à <i>Aspergillus fumigatus</i> .
Denning (1991)	ABPA dont 3 muco	6	400	2 à 6 mois	↗ VEMS, DEM 25-75 (p<0,05) ↘ corticothérapie (p<0,01) ↘ IgE totales (p<0,05)
Mannes (1993)	ABPA + muco	2 (jumeaux)	400	au moins 1 an ½	↗ CV, ↗ poids, ↘ corticothérapie, ↘ IgE totales et IgG spécifiques.
Pacheco (1993)	ABPA	1	200	4 mois	↗ VEMS et CV, ↘ corticothérapie, ↘ IgG spécifiques durant le traitement.
Lebeau (1994)	ABPA + muco	3	200	15 à 173 j	Amélioration clinique.
Germaud (1995)	ABPA	12	200	6 mois	Amélioration radio-clinique chez 11/12 Sevrage corticoïdes chez 5/6 ↘ IgE totales et et éosinophiles.
Nikaido (1998)	ABPA	1	100	20 mois	Amélioration clinique, radiologique, biologique.
Salez (1999)	ABPA	14	200	1 an	↘ exacerbations (p<0,01) ↗ VEMS et DEM 25-75 (p<0,005) ↘ corticothérapie, 7 sevrés/12 ↘ IgE totales, éosinophilie, précipitines (p<0,05)
Nepomuceno (1999)	ABPA + muco	13	nd	386 j en moyenne	↘ exacerbations (p=0,0009) ↘ corticothérapie (p=0,05)
Skov (2002)	ABPA + muco	21	200-600	7 patients : 5 ans	↘ nombre ECBC positifs en fin de traitement (p<0,05)

				Autres : 33 mois en moyenne	↘ IgE totales (NS) et précipitines (p<0,05) ↗ VEMS (p=0,01) et CV (p=0,03). Par sous-groupe, significatif seulement avec association itraco + cortico.
--	--	--	--	-----------------------------	---

Tableau 8. Principales études non contrôlées sur l'utilisation de l'itraconazole dans l'ABPA.

8.4.3. Les études contrôlées :

Elles sont actuellement au nombre de deux (Stevens 2000, Wark 2003).

Auteurs	Pathologie	Nombre de patients	Posologie (mg/j)	Durée de traitement	Résultats dans le groupe itraconazole
Stevens [57]	ABPA non muco sous corticoïdes depuis ≥ 2 semaines	55 (28 itraco 27 placebo)	400	16 semaines + 16 semaines	Baisse de la corticothérapie, amélioration clinique, EFR et radiologie (p=0,04)
Wark [58]	ABPA non muco en état stable (10 sous corticoïdes oraux)	29 (15 itraco 14 placebo)	400	16 semaines	↘ éosinophilie dans expectoration (p<0,01) ↘ IgE totales (p<0,01) ↘ IgG spécifiques (p=0,03) ↘ exacerbations (p=0,03)

Tableau 9. Les 2 études randomisées sur l'utilisation de l'itraconazole dans l'ABPA.

Wark concluait que chez des sujets ABPA en période de stabilité, l'adjonction de 400 mg d'itraconazole par jour réduisait significativement l'inflammation des voies aériennes, avec aussi des signes de réduction de l'inflammation systémique. Il n'avait pas été possible de démontrer un effet anti-inflammatoire spécifique de l'itraconazole, la plupart des patients étant soit sous corticoïdes oraux, soit sous corticoïdes inhalés.

Notons qu'aucune étude randomisée n'a concerné la population d'ABPA avec mucoviscidose.

8.4.4. L'analyse du groupe Cochrane :

En 2003 la synthèse de 12 études dont 3 contrôlées, regroupant 94 patients, permettait de conclure à une efficacité des azolés sur les paramètres cliniques et les marqueurs de l'inflammation sur une période d'observation de 16 semaines [59].

Une méta-analyse des 2 études contrôlées concernant l'itraconazole (la troisième traitait du kétoconazole) montrait une baisse significative du taux d'IgE totales (OR 3,3).

Les auteurs concluaient à l'intérêt potentiel de cette molécule dans la gestion à long terme de l'ABPA, à prouver par des études prospectives prolongées.

8.5. Traitement de l'asthme et des éventuelles pathologies ORL associées :

Le traitement de l'asthme fait appel aux corticoïdes inhalés plus ou moins bronchodilatateurs de longue durée d'action et anti-leucotriènes (recommandations du GINA, « Global Initiative for Asthma ») [60].

Seules quelques études sur de petits effectifs ont recherché l'intérêt des corticoïdes inhalés dans l'ABPA. Celle de Seaton [61] en 1994 sur 5 patients recevant de la béclométhasone en continu montrait la persistance d'exacerbations sous ce traitement, nécessitant de courtes cures de corticoïdes oraux. Les EFR restaient stables, mais des bronchectasies apparaissaient dans les zones ayant subi des poussées aiguës. Les corticoïdes inhalés seuls sont donc insuffisants pour contrôler les poussées d'ABPA.

Une sinusite fongique allergique peut être associée ; les cas décrits dans la littérature restent rares [35]. Le traitement fait appel à la corticothérapie orale et parfois à la chirurgie endoscopique sinusienne.

8.6. Pas de place pour l'immunothérapie spécifique (ITS)... :

L'ITS dans l'ABPA n'a pas été étudiée, et n'est pas recommandée [22]. Le mécanisme physiopathologique de l'ABPA ne se résume pas seulement à une hypersensibilité IgE médiée et l'on craint avec l'ITS la formation de complexes immuns circulants [45].

9. MODALITES DU SUIVI :

9.1. Recommandations d'après la littérature :

Il n'y a pas actuellement de recommandation officielle pour le suivi au long cours des patients ABPA.

Une possibilité est de reprendre les modalités de suivi de l'étude randomisée de Stevens et al [57], qui ne portait que sur 16 semaines.

Les tests biologiques et une radiographie de thorax étaient effectués toutes les 8 semaines, et les EFR à 0-16 semaines.

La plupart des auteurs se basent sur le dosage des IgE totales [31, 62].

En France, les références du GERMOP [63] proposent :

- un contrôle radio-clinique à 1 mois puis tous les 3 mois durant 1 an
- des dosages répétés des IgE totales et de l'éosinophilie, sans préciser la fréquence
- des EFR initiales puis 2 à 3 fois par an selon la sévérité, avec étude du transfert du CO
- une gazométrie artérielle initiale, puis 1 à 2 fois par an
- un scanner thoracique initial, puis tous les 2 à 3 ans

9.2. Critères de réponse au traitement :

Il n'existe pas non plus de recommandation officielle à ce sujet.

Si l'on reprend encore l'étude de Stevens et al [57], réalisée chez des sujets sous corticothérapie prolongée, on peut retenir les éléments suivants :

Critères obligatoires	+ 1 des suivants :
Baisse de la dose de corticoïdes de 50% ou plus Baisse du taux d'IgE totales de 25% ou plus	Tolérance à l'exercice augmentée de 25% ou plus Amélioration de 25% ou plus d'un paramètre fonctionnel respiratoire (VEMS, CV, DEM 25-75, peak-flow, ou transfert du CO) Résolution des infiltrats radiologiques ou absence de développement d'infiltrats sous traitement

Tableau 10. Critères de réponse de l'étude de Stevens et al [57]

10. PROBLEMATIQUES ACTUELLES ET PLACE DE CETTE ETUDE :

Les grandes questions posées par l'ABPA actuellement sont résumées dans la dernière étude Cochrane [59] :

- ⇒ l'itraconazole en traitement adjuvant modifie-t-il l'évolution à long terme de l'ABPA ?
- ⇒ permet-il une diminution significative des besoins en corticoïdes oraux sur le long terme ?
- ⇒ quel est l'impact de l'association itraconazole/corticoïdes inhalés sur la fonction corticosurrénalienne ?
- ⇒ observe-t-on une majoration des effets indésirables à long terme ?

A ces grands axes nous pouvons ajouter :

- ⇒ peut-on identifier des sous-groupes mieux répondeurs à l'itraconazole ?
- ⇒ quel schéma optimal de traitement retenir : itraconazole seul, associé aux corticoïdes systémiques, et combien de temps ?
- ⇒ quel est l'effet des cures répétées d'itraconazole au long cours sur la sensibilité des souches aspergillaires ?
- ⇒ l'itraconazole en traitement adjuvant permet-il d'améliorer le pronostic à long terme, prévient-il l'évolution vers la fibrose, l'emphysème pulmonaire et l'insuffisance respiratoire ?
- ⇒ y a-t-il un marqueur biologique permettant de repérer les exacerbations précocement, de les différencier des surinfections bactériennes, d'évaluer la réponse au traitement ?

⇒ qu'apportent les antigènes recombinants à l'ELISA : nouveau critère diagnostique spécifique ? marqueur utile pour le diagnostic des exacerbations ?
⇒ sans oublier les interrogations persistantes sur la physiopathologie, les intrications entre ABPA et pathologie fongique sinusienne.

A partir de notre étude rétrospective, nous allons essayer d'apporter des éléments de réponse à certaines de ces questions.
Cette étude est le préalable à une enquête prospective sur le traitement de l'ABPA.

MATERIEL ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, évaluant le devenir des patients à 5 ou 10 ans après l'introduction d'une thérapeutique adjuvante (itraconazole).

2. POPULATION ETUDIEE :

2.1. Recherche des patients ABPA sur Nantes :

Nous avons cherché à rassembler les observations de patients porteurs d'une ABPA et suivis sur Nantes, que ce soit au CHU ou en pneumologie libérale. Les cas de mucoviscidose ont été d'emblée exclus.

Des courriers ont été adressés à tous les pneumologues libéraux nantais.

L'enquête sur le CHU s'est basée sur un « screening » à partir des résultats d'IgE spécifiques anti-aspergillaires du laboratoire d'immunologie (feuilles de travail des laborantins archivées de 1995 à 2005). Tous les résultats positifs ont fait l'objet d'une recherche sur les fichiers informatiques du CHU (« Clinicom »), comportant des courriers médicaux informatisés depuis 1996.

A cela s'ajoutait une liste de 13 patients fournie par le Dr Germaud.

Nous avons ainsi identifié 44 patients avec ABPA confirmée, les cas de mucoviscidose ayant été exclus. Pour les dossiers les plus anciens, seuls les courriers médicaux ont permis de les identifier, les résultats biologiques non toujours vérifiables.

2.2. Recherche ciblée sur les patients ayant reçu de l'itraconazole :

A partir de cette population, nous avons sélectionné les patients ayant reçu au moins une cure d'itraconazole, avec un recul d'au moins 5 ans depuis la première cure.

Vingt patients répondaient à ces critères, résumés ci-dessous.

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES D'EXCLUSION
Diagnostic d'ABPA ≥ 1 cure d'itraconazole Recul ≥ 5 ans depuis la 1 ^{ère} cure d'itraconazole	Mucoviscidose

Tableau 11. Critères d'inclusion/exclusion de notre étude.

Pour uniformiser les durées de suivi et permettre des comparaisons, ces 20 patients ont été divisés en 2 groupes : d'une part, ceux pour lesquels un recul d'au moins 10 ans était disponible, de l'autre ceux pour lesquels le recul était compris entre 5 et 10 ans.

10 patients rentraient dans chaque groupe.

Pour chacun, nous avons limité la période d'observation à [0 - 5] ans ou [0 - 10] ans.

Nous leur avons attribué un numéro pour respecter la confidentialité : n° 1 à 10 dans le groupe « 5 ans » et n° 11 à 20 dans le groupe « 10 ans ».

3. RECUEIL DES DONNEES :

3.1. Nature des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, à l'aide d'une grille prédéfinie.

Les items comportaient : données démographiques, cliniques, fonctionnelles respiratoires (Volume Expiratoire Maximal par Seconde ou VEMS, rapport de Tiffeneau, Capacité Vitale ou CV, Capacité Pulmonaire Totale ou CPT, Volume Résiduel ou VR, Capacité de Transfert du CO ou TLCO), biologiques (IgE totales en kU/l, IgE spécifiques par ImmunoCAP en kU/l, éosinophilie/mm³, précipitines par immunoélectrophorèse ou hémagglutination, examens d'expectorations ou prélèvements par fibroscopie), radiologiques (radiographie de thorax, scanners).

Nous avons défini T0 comme la date du premier traitement par itraconazole.

Les items sus-cités ont été relevés à T0, 5 ans (T5), et 10 ans (T10).

Seules, les données d'EFR et de biologie ont également été relevées sur toute la période étudiée. Elles ont été reportées sur fichier Excel afin d'obtenir des courbes évolutives pour chaque patient.

Lorsqu'une valeur particulièrement élevée n'avait pas été titrée (ex : IgE totales >5000), nous avons choisi la valeur seuil (pour notre exemple : 5000).

Nous notons aussi le nombre d'exacerbations, leur traitement, les paramètres cliniques, radiologiques, fonctionnels respiratoires et biologiques pour chacune lorsqu'ils étaient disponibles.

Nous avons relevé tous les effets indésirables mentionnés sous traitement anti-fongique, dont les éventuelles perturbations hépatiques.

3.2. Définitions :

3.2.1. Atopie :

Face aux nombreuses définitions possibles de l'atopie, nous avons retenu une définition clinique, adaptée à l'analyse rétrospective des dossiers.

Ont été considérés comme atopiques : les patients porteurs d'un asthme allergique, d'une rhinite allergique, d'un eczéma atopique, ou avec plus de 2 prick-tests positifs à des pneumallergènes ou trophallergènes.

3.2.2. Tabagisme :

Le seuil de 5 paquets-années que nous avons fixé pour prendre en compte le tabagisme n'a pas été nécessaire, tous les patients tabagiques se situant au-delà de cette dose cumulée.

3.2.3. Exacerbation :

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude avec des données souvent manquantes, nous avons choisi de définir une **exacerbation** comme une **décision de traiter** : ce traitement pouvant comporter corticoïdes systémiques, itraconazole, associés ou en monothérapie. Les cures de corticoïdes systémiques devaient être prescrites pour au moins 15 jours et sans autre justification que l'ABPA.

3.2.4. Rémission :

Absence d'exacerbation depuis au moins 6 mois après la fin du dernier traitement.

3.2.5. Corticodépendance :

Impossibilité de stopper les corticoïdes systémiques malgré un traitement d'au moins 6 mois : récurrences d'asthme, ou d'exacerbations d'ABPA.

3.2.6. Corticorésistance :

Absence de réponse clinique, biologique et/ou radiologique à 1 mois d'un traitement corticoïde bien mené (0,5 à 1 mg/kg durant au moins 2 semaines puis décroissance progressive).

4. ANALYSE DES DONNEES :

4.1. Critères d'analyse méritant d'être précisés :

4.1.1. Critères permettant de repérer une exacerbation :

Lorsque les données étaient disponibles, nous avons relevé les critères qui avaient amené le praticien à initier un traitement.

Nous avons considéré comme significatives les variations suivantes :

- apparition d'infiltrats radiologiques
- aggravation clinique de l'asthme et/ou chute du VEMS $\geq 10\%$ par rapport au meilleur VEMS antérieur
- taux des IgE totales > 417 kU/l si taux revenu à la normale lors des rémissions, sinon doublement du taux antérieur le plus bas
- éosinophilie sanguine $> 500/\text{mm}^3$ si retour à la normale lors des rémissions, sinon majoration de $\geq 10\%$ du chiffre antérieur le plus bas
- majoration ≥ 2 arcs de précipitines en IEP ou positivité de l'arc catalasique

4.1.2. Définition de la réponse thérapeutique :

La réponse thérapeutique a été évaluée en fin de traitement, le plus souvent à 6 mois. Les critères utilisés par les pneumologues étaient : régression des signes cliniques et/ou radiologiques de l'exacerbation, normalisation de l'éosinophilie, diminution des IgE totales, amélioration de la fonction respiratoire (VEMS, CV, plus ou moins CPT et VR). Rétrospectivement, nous avons essayé d'utiliser les critères de Stevens déjà cités (tableau 10).

4.1.3. Evolution des broncheectasies :

Nous nous sommes basés sur les comptes-rendus de scanners interprétés par des radiologues, qui comparaient les clichés à ceux du bilan initial. En cas de données insuffisantes (pas de compte-rendu ni de cliché consultable dans le dossier), l'évolution a été étiquetée « non évaluable ».

4.2. Analyse statistique :

Les caractéristiques des 2 groupes à T0 ont été comparées par le test de Student pour les valeurs quantitatives, et par le test du chi² avec correction de Yates pour les valeurs qualitatives.

Les comparaisons T0-T5 et T0-T10 ont été effectuées par test de Student pour données appariées.

La recherche de facteurs de risque d'exacerbations a été effectuée par test de Student pour les variables qualitatives et par test de corrélation pour les variables quantitatives.

Pour 1 patient la comparaison de paramètres avant/après itraconazole était possible ; le test de Student a été utilisé, sauf pour la comparaison des IgE totales qui requérait un test non paramétrique (test de Wilcoxon).

RESULTATS

1. POPULATIONS LORS DU 1^{ER} TRAITEMENT PAR ITRACONAZOLE (T0) :

Groupe « 5 ans de suivi » (tableaux 13, 14 et 18) :

Dans ce groupe de 10 patients, la moyenne d'âge était de 57 ans, le sex-ratio de 2 hommes pour 8 femmes. Aucun n'était corticodépendant lors de la mise sous itraconazole. 1 seul avait un passé de tabagisme, 4 un antécédent d'asthme et 4 un terrain atopique.

Parmi les autres antécédents notables, le patient 5 présentait une polyarthrite rhumatoïde depuis 23 ans, stable, sans complication broncho-pulmonaire connue. Le patient 7 avait un antécédent de tuberculose pulmonaire à l'âge de 17 ans et une paraparésie depuis 15 ans suite à une chirurgie de hernie discale. Le patient 9 avait une myocardiopathie hypertrophique. Les patients 3 et 9 présentaient des DDB anciennes, connues, d'étiologie indéterminée.

Pour 8 patients, l'itraconazole avait été introduit dès le diagnostic d'ABPA. Pour les 2 autres (patients 8 et 10), l'ABPA évoluait déjà depuis 0,5 et 12 ans, la poussée initiale ayant été traitée par amphotéricine B et corticoïdes. Le patient 8 était en échec thérapeutique de sa première exacerbation et le patient 10 était en rémission.

On observait une grande inégalité des VEMS : 1,67 l de moyenne, avec un écart-type à 0,71. Le patient 3 avait une altération sévère du VEMS, à 0,88 l soit 48% de la théorique. Ces valeurs étaient mesurées en exacerbation, lors de la mise sous itraconazole.

Aucun patient n'était sous oxygénothérapie.

Les indices de masse corporelle (ou BMI pour Body Mass Index) étaient supérieurs à 20 (annexe 1).

Aucun stade ABPA-S n'était présent ; on comptait 9 ABPA-CB et 1 ABPA-CB-ORF consistant en une lobectomie supérieure droite pour DDB (patient 9).

Le patient 7 présentait une aspergillose pulmonaire complexe, associant ABPA et aspergillose bronchique nécrosante pseudo-membraneuse.

On notait chez 50% des patients une pathologie sinusienne associée, mais dans aucun cas une aspergillose sinusienne n'a été documentée.

Groupe « 10 ans de suivi » (tableaux 15, 16 et 18) :

Ce groupe comprenait également 10 patients, dont la moyenne d'âge était à T0 de 45,5 ans et le sex-ratio de 6 hommes pour 4 femmes.

On y relevait un plus grand nombre de fumeurs ou ex-fumeurs (4), une plus forte proportion d'asthmatiques connus (8/10) ainsi que d'atopiques (6/9), que dans le groupe « 5 ans ».

2 patients étaient corticodépendants : patients 14 et 17 depuis respectivement 6 mois et 3 ans.

Les autres antécédents notables étaient une radiothérapie mammaire gauche, 9 ans auparavant, chez le patient 14.

Pour 4 patients, l'ABPA évoluait déjà depuis plusieurs années, 2 à 10 ans pour les extrêmes.

Les VEMS, mesurés lors de la mise sous itraconazole, étaient très hétérogènes, en moyenne 1,44 l avec un écart-type de 0,64.

Aucun patient n'était sous oxygénothérapie.

Dans ce groupe aussi on observait 100% de bronchectasies, dont 6 ABPA-CB-ORF. Trois cas d'aspergilloses complexes étaient présents dans ce groupe, chaque fois associant aspergillome et ABPA. Le patient 14 présentait en plus une fibrose des 2 lobes supérieurs et une pachypleurite. Il n'avait pas d'antécédent tuberculeux connu.

Le tableau ci-dessous détaille la nature de ces « autres lésions radiologiques ».

PATIENT	Autres lésions radiologiques
13	Emphysème des 2 bases
14	Aspergillome + fibrose des 2 lobes supérieurs + pachypleurite
15	Emphysème sous-pleural
16	Emphysème sévère
19	Aspergillome
20	Aspergillome

Tableau 12. ABPA-CB-ORF.

Seuls 2 patients (11 et 17) présentaient une pathologie sinusienne associée, sans documentation d'aspergillose sinusienne.

Comparaison des 2 groupes à T0 :

Les caractéristiques des 2 groupes lors de la 1^{ère} cure d'itraconazole sont comparées dans l'annexe 2.

Il n'y avait pas de différence significative en terme d'âge, de sexe, d'atopie, de tabagisme, de BMI.

Ces populations apparaissaient toutefois différentes. L'ABPA était connue depuis plusieurs années pour 4 patients du groupe « 10 ans » contre 1 seul du groupe « 5 ans ». La moyenne des VEMS était significativement différente ($p = 0,036$) : elle était inférieure dans le groupe « 10 ans » (44,6%) par rapport au groupe « 5 ans » (62,5%).

Le nombre d'autres lésions radiologiques (ABPA-CB-ORF) était plus important dans le groupe « 10 ans », mais la différence n'apparaissait pas significative ($p=0,058$).

DONNEES DESCRIPTIVES DE BASE A L'INTRODUCTION D'ITRACONAZOLE :								
PATIENT	Age	H/F	Atopie	Tabagisme	Cortico dépendance	ABPA depuis...	VEMS (l)	Pathologie sinus
1	49	F	NON	NON	NON	0	nd	sinusite
2	76	F	NON	NON	NON	0	1,51	NON
3	69	F	OUI	NON	NON	0	0,88	NON
4	37	H	OUI	NON	NON	0	2,13	NON
5	47	F	NON	NON	NON	0	2,4	sinusite
6	74	F	OUI	OUI	NON	0	1,23	sinusite
7	59	F	NON	NON	NON	0	1,17	polypose
8	18	H	NON	NON	NON	0,5 an	2,88	sinusite
9	59	F	OUI	NON	NON	0	nd	NON
10	82	F	NON	NON	NON	12 ans	1,14	NON
Moyenne	57	2/8	4/10	1/10	0	1,2 an	1,67 +/-0,71	5/10

Tableau 13 .Caractéristiques à T0 du groupe « 5 ans de suivi ».
(nd = donnée non disponible)

PATIENT	IgE totales (kU/l)	IgE spé. (kU/l)	Prick-test à Af	Précipitines (arcs IEP)	Eosinophilie	Bronchectasies	Histoire d'infiltrats labiles	Af
1	nd	nd	nd	nd	nd	OUI	OUI	OUI
2	nd	nd	POS	0	910	OUI	OUI	OUI
3	1036	33,9	nd	6	3234	OUI (anciennes)	OUI	OUI
4	1949	54,7	POS	0	600	OUI	NON	OUI
5	500	15,6	nd	1	1209	OUI	OUI	OUI
6	298	13	POS	0	1400	OUI	NON	NON
7	14000	95,7	NEG	5	2610	nd	OUI	OUI
8	6600	1,19	POS	7	900	OUI	OUI	OUI
9	2775	33,5	nd	0*	918	OUI	OUI	NON
10	1150	19,2	nd	3	1260	OUI (anciennes)	OUI	OUI
Moyenne	3538,5	33,3	4/5	--	1449	9/9	8/10	8/10

* mais positif en HA (1/320)

*Tableau 14. Données lors de l'introduction d'itraconazole, groupe « 5 ans de suivi »
(Af = Aspergillus fumigatus dans les sécrétions bronchiques, IEP = Immunoélectrophorèse, nd = non disponible)*

<i>DONNEES DESCRIPTIVES DE BASE A L'INTRODUCTION D'ITRACONAZOLE :</i>								
PATIENT	Age	H/F	Atopie	Tabagisme	Cortico dépendance	ABPA depuis...	VEMS (l)	Pathologie sinus
11	38	F	OUI	NON	NON	0	nd	sinusite
12	55	F	NON	NON	NON	2 ans	nd	NON
13	52	H	OUI	OUI	NON	0	1,02	NON
14	64	F	NON	NON	OUI	0	0,33	NON
15	38	H	OUI	OUI	NON	0	1,76	NON
16	32	H	OUI	NON	NON	10 ans	1,75	NON
17	44	H	OUI	OUI	OUI	4 ans	1,75	sinusite
18	34	H	OUI	NON	NON	5 ans	2,26	NON
19	41	F	nd	NON	NON	0	1,2	NON
20	57	H	NON	OUI	NON	0	nd	NON
Total	45,5	6/4	6/9	4/10	2/10	2,1 ans	1,44 +/-0,64	2/10

Tableau 15. Caractéristiques à T0 du groupe « 10 ans de suivi ».
(nd = non disponible)

PATIENT	IgE totales (kU/l)	IgE spé. (kU/l)	Prick-test à Af	Précipitines (arcs IEP)	Eosinophilie	Bronchectasies	Histoire d'infiltrats labiles	Af
11	4500	>100	POS	4	1460	OUI	OUI	OUI
12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	OUI	NON
13	8160	54	POS	0*	1476	OUI (anciennes)	nd	OUI
14	576	6,85	NEG	8	1400	OUI	nd	OUI
15	>4000	classe 3	POS	3	1547	OUI	OUI	OUI
16	1473	2,4	POS	4	1210	OUI	OUI	NON
17	nd	nd	POS	nd	nd	OUI	OUI	nd
18	1652	nd	NEG	3	nd	OUI	OUI	nd
19	3536	2,5	POS	3	1720	OUI (anciennes)	OUI	OUI
20	2321	classe 3	nd	6	nd	nd	OUI	OUI
Total	3277	-	6/8	3,8	1469	8/8	8/8	6/8

* mais positif en HA (1/1280)

Tableau 16. Données lors de l'introduction d'itraconazole, groupe « 10 ans de suivi ».

(Af = *Aspergillus fumigatus* dans les sécrétions bronchiques, IEP = Immunoélectrophorèse, nd = non disponible, classe 3 d'IgE spécifiques = taux compris entre 3,5 et 17,5 kU/l)

1.4. Signes cliniques lors du diagnostic d'ABPA :

Nous avons relevé, dans les 20 dossiers, les signes cliniques présents lors du diagnostic de l'ABPA qui, pour 6 patients, était antérieur à la mise sous itraconazole.

SYMPTOMES	Nombre
Expectorations	17
Crises d'asthme	13
Dyspnée : d'effort	13
de repos	3
Altération de l'état général	8
Fièvre	3
Hémoptysies	3
Douleurs thoraciques	3

Tableau 17. Signes cliniques lors du diagnostic d'ABPA chez les 20 patients.

Tous les patients n'avaient pas d'antécédent d'asthme connu, ni même d'asthme au moment du diagnostic : seulement 12 étaient asthmatiques connus.

PATIENT	Asthme connu	Asthme d'apparition concomitante à l'ABPA
1	NON	nd mais mis sous CI ⁽¹⁾
2	NON	nd mais mis sous CI
3	OUI	
4	OUI	
5	NON	OUI
6	OUI	
7	OUI	
8	NON	NON ⁽²⁾
9	NON	nd mais mis sous CI
10	NON	NON
11	OUI	
12	NON	NON
13	OUI	
14	OUI	
15	OUI	
16	OUI	
17	OUI	
18	OUI	
19	OUI	
20	NON	nd mais mis sous CI
TOTAL	12	5 ?

⁽¹⁾ CI = corticoïde inhalé

⁽²⁾ test de la sueur pratiqué, négatif
nd = non disponible

Tableau 18. Prévalence du terrain asthmatique dans notre série.

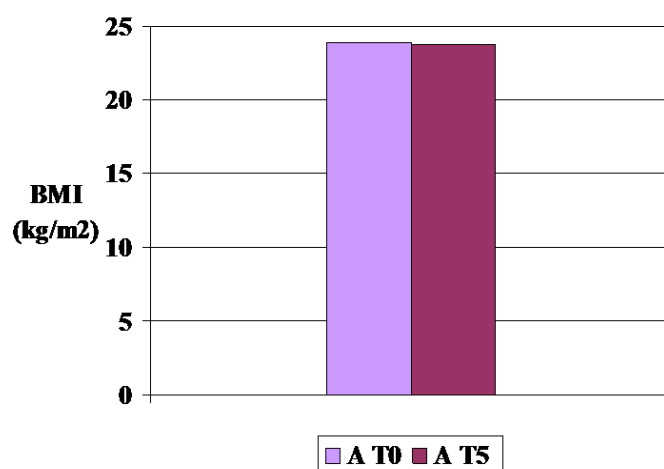
2. COMPARAISON A 5 ET 10 ANS :

2.1. Clinique à 5 ans des patients 1 à 10 :

Aucun cas de décès n'est survenu à 5 ans.

Globalement l'état général est resté préservé, avec un indicateur indirect, le BMI (Body Mass Index), stable (graphique1 et annexe 1).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le BMI moyen à T0 et à T5 (annexe 2).



Graphique 1. Evolution du BMI pour 7 patients du groupe « 5 ans ».

L'exercice professionnel a été modifié par la maladie dans 2 cas sur 4 (les autres étaient 4 retraités et 2 cas d'invalidité pour autre cause que respiratoire).

3 patients ont présenté des hémoptysies, de gravité légère à modérée, 2 avant la mise sous itraconazole (patients 7 et 9) et 1 lors des exacerbations (patient 8) (annexe 5). Ce dernier posait des problèmes d'observance thérapeutique.

Un seul patient est devenu corticodépendant (patient 3), malgré plusieurs cures d'itraconazole et tentatives de sevrage (annexe 5). Il avait un VEMS initial à 0,8 l.

Aucun n'était sous oxygénothérapie.

2.2. Evolution fonctionnelle et radiologique à 5 ans pour les 2 groupes :

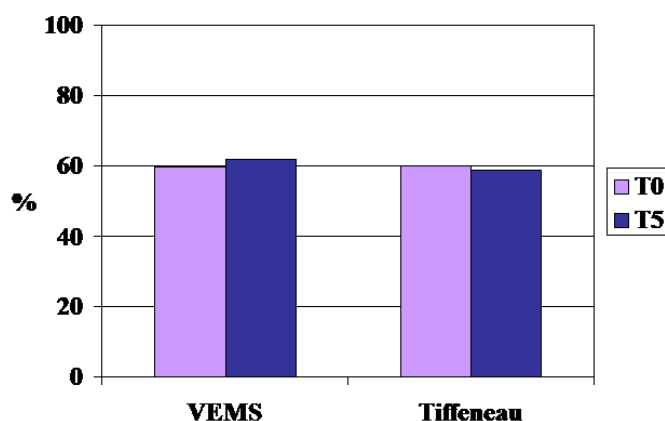
2.2.1. EFR à 5 ans :

Les valeurs sont détaillées par patient dans l'annexe 3. Les mesures ont été relevées en phase de stabilité de l'ABPA.

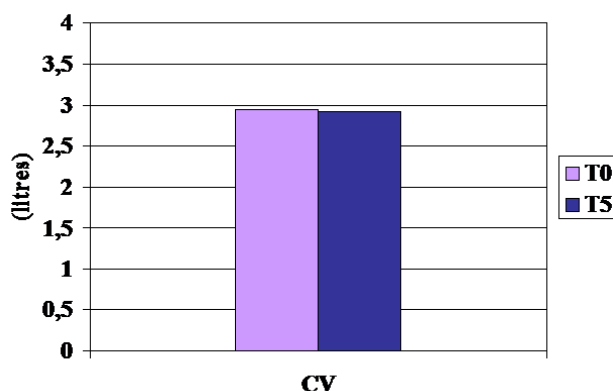
A 5 ans, nous disposons des résultats d'EFR pour 13 des 20 patients : le VEMS était en moyenne de 64,9%, le rapport de Tiffeneau de 61,3%, la CV de 2,81 l.

Nous avons ensuite retenu les 10 patients pour qui ces paramètres étaient disponibles à l'état stable à T0 et T5, plus ou moins 6 mois. Le VEMS passait de 59,8% à 61,9%, le rapport de Tiffeneau de 60,2% à 59%, la CV de 2,95 l à 2,92 l (variations non significatives) (annexe 2).

Pour ces 10 patients, le VEMS à 5 ans restait inférieur à 80%, témoignant, avec le rapport de Tiffeneau inférieur à 70%, d'un trouble obstructif non réversible.



Graphique 2. Evolution du VEMS et du rapport de Tiffeneau à 5 ans chez 10 patients.



Graphique 3. Evolution de la CV à 5 ans chez 10 patients.

L'évaluation de la CPT et du VR sur la période de suivi n'a pas été possible dans notre étude, du fait de l'importance des données manquantes. Ces paramètres nécessitent en effet une mesure par pléthysmographie, moins souvent réalisée que la spirométrie seule. Les mesures, ponctuelles, de la TLCO ne permettaient pas d'exploiter ce paramètre comme donnée évolutive.

2.2.2. Lésions radiologiques à 5 ans :

La constatation la plus marquante est l'absence de développement de fibrose radiologique à 5 ans.

Les bronchectasies sont restées stables dans au moins 6 cas (10 cas non évaluables par manque de comptes-rendus ou de clichés scanner dans les dossiers). On notait 4 cas d'aggravation.

PATIENT	BRONCHECTASIES				FIBROSE	
	Amélioration	Stabilité	Aggravation	NE	T0	T5
1				X	-	-
2				X	-	-
3		X			-	-
4		X			-	-
5		X			-	-
6		X			-	-
7				X	-	-
8			X		-	-
9				X	-	-
10		X			-	-
11				X	-	-
12				X	-	-
13			X		-	-
14				X	+	+
15			X		-	-
16		X			-	-
17			X		-	-
18				X	-	-
19				X	-	-
20				X	NE	NE
TOTAL	0	6	4	10	1	1

Tableau 19. Evolution des lésions radiologiques à 5 ans pour les 2 groupes.
(NE = Non Evaluable)

2.3. Charge thérapeutique chez les patients 1 à 10 :

Elle était en moyenne de 3,3 mois/an/patient d'itraconazole, et 1,8 mois/an/patient de corticothérapie systémique (annexe 5).

2.4. Devenir à 10 ans des patients 11 à 20 :

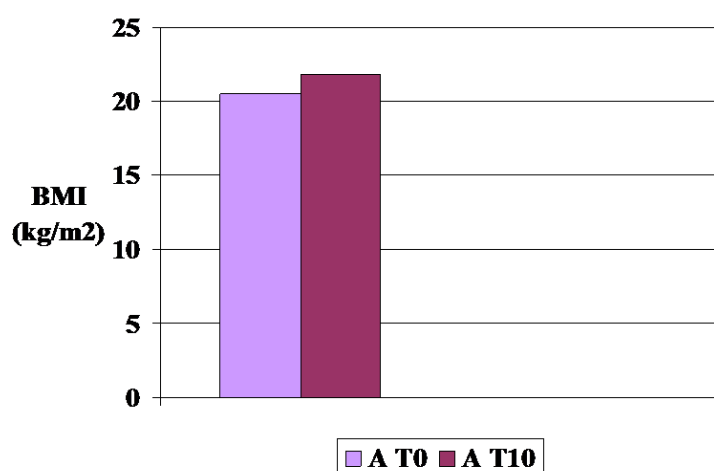
2.4.1. Clinique :

Sur les 10 ans considérés, aucun patient n'est décédé.

Au-delà de ces 10 ans, il faut noter le décès du patient 14 à la 11^{ème} année après le début de l'itraconazole, par hémoptysie cataclysmique, imputable à son aspergillose complexe.

Les patients 15 et 17 sont décédés respectivement à la 12^{ème} et 14^{ème} année, l'un d'un glioblastome, l'autre des complications de la corticothérapie au long cours (syndrome abdominal aigu probablement d'origine vasculaire).

Le BMI moyen a progressé en 10 ans, restant inférieur à celui du groupe « 5 ans » (annexe 1). Cette progression n'apparaît pas significative (annexe 2).



Graphique 4. Evolution du BMI pour 8 patients du groupe « 10 ans ».

L'exercice professionnel était modifié par la maladie dans 5 cas sur 6 (2 retraités et 2 non évaluables).

Nous avons relevé plus d'hémoptysies que dans le groupe « 5 ans » (4, dont 3 en cours de traitement), toutes étant de faible à moyenne abondance et rapidement résolutives (annexe 5).

Sur les 2 corticodépendants initiaux, 1 a pu être sevré, 10 mois après l'introduction de l'itraconazole. Le patient 20 est devenu corticodépendant, malgré le traitement par itraconazole prolongé (annexe 5).

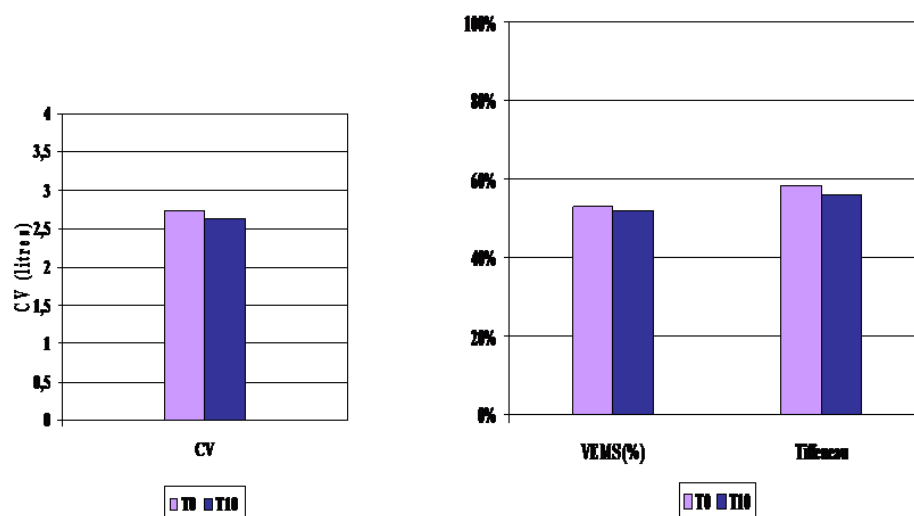
Aucun n'était sous oxygénothérapie.

2.4.2. EFR :

A 10 ans, nous disposons des résultats d'EFR, en état stable, pour les 10 patients : le VEMS était en moyenne de 66%, le rapport de Tiffeneau de 63%, la CV de 2,81 l (annexe 6).

Le profil obstructif prédominait et persistait au cours du suivi.

Pour les 7 patients dont les données étaient disponibles à la fois à T0 et T10, le VEMS restait stable (53% à 52%), comme le rapport de Tiffeneau (58,5% à 56,1%) et la CV (2,73 à 2,63 l) (annexe 2).



Graphique 5. Evolution des paramètres fonctionnels respiratoires à 10 ans.

2.4.3. Lésions radiologiques :

Parmi nos dossiers, nous n'avons pas de cas documenté de développement de fibrose au cours de ces 10 ans.

En revanche, les bronchectasies se sont aggravées chez 6 patients sur 7, 3 dossiers n'étant pas évaluable. Rappelons que les patients 13 et 19 étaient porteurs de bronchectasies antérieures à l'ABPA.

Chez le patient 19, le scanner à 10 ans ne mettait pas en évidence d'aspergillome, évoqué sur la radiographie initiale, tandis que pour les patients 14 et 20 les aspergillomes, inopérables, persistaient. Chez le patient 20, le seul scanner montrait à 10 ans des lésions destructrices avec microkystes du culmen. Il n'est pas possible de déterminer si cet aspect de fibrose localisée est apparu durant ces 10 ans.

PATIENT	BRONCHECTASIES	FIBROSE
---------	----------------	---------

	Amélioration	Stables	Aggravation	NE	T0	T10
11				X	-	-
12				X	-	-
13			X		-	-
14			X		+	+
15			X		-	-
16		X			-	-
17			X		-	-
18			X		-	-
19			X		-	-
20				X	?	+
Total	0	1	6	3	1	2

*Tableau 20 : Evolution des paramètres radiologiques en 10 ans
(NE = Non Evaluable)*

2.4.4. Charge thérapeutique :

Elle était en moyenne de 3,4 mois/an/patient d'itraconazole, et 3,6 mois/an/patient de corticothérapie (annexe 5).

Cette charge en corticoïdes plus élevée que dans le groupe « 5 ans » (3,6 mois/an contre 1,8) est imputable aux 2 patients restés corticodépendants pendant les 10 ans. Le groupe « 5 ans » ne comportait qu'un seul patient corticodépendant.

3. LES EXACERBATIONS :

3.1.Description :

3.1.1. Nombre :

Pour les 20 patients, les informations contenues dans leur dossier nous ont permis de dénombrer 67 exacerbations (annexe 7).

5 patients n'ont présenté aucune exacerbation sur la période étudiée, la majorité étant du groupe « 5 ans » (n = 4).

Dans le groupe « 5 ans », la moyenne des exacerbations était de 0,46 par an ; elle était de 0,49 par an dans le groupe « 10 ans » (différence non significative, annexe 2).

PATIENT	Nombre	Moy/an	Nombre/an
1	3	0,6	0-1-0-1-1
2	0	0	0
3	4	0,8	0-2-1-0-1
4	0	0	0
5	4	0,8	1-1-0-1-1
6	3	0,6	0-0-0-2-1
7	5	1	1-0-2-1-1
8	4	0,8	1-0-2-1-0
9	0	0	0
10	0	0	0
Moyenne	2,3	0,46	

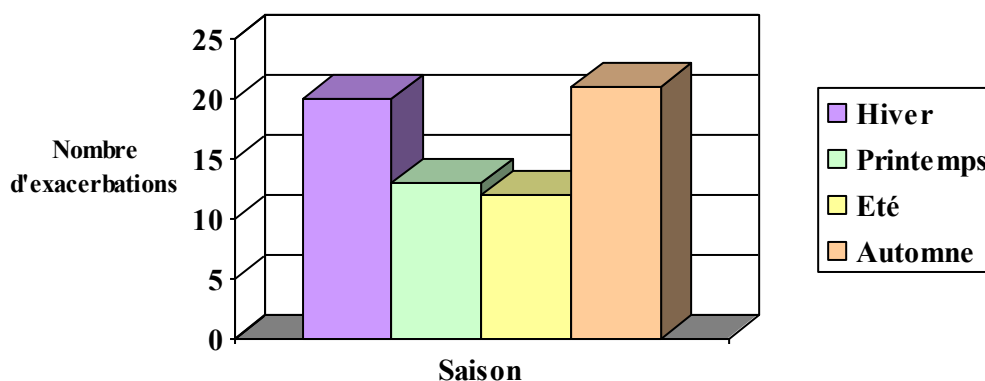
Tableau 21. Les exacerbations du groupe « 5 ans ».

PATIENT	Nombre	Moy/an	Nombre/an
11	11	1,1	0-1-1-2-1-0-3-1-1-1
12	2	0,2	0-1-0-1-0-0-0-0-0-0
13	7	0,7	0-2-0-0-1-1-1-1-1-0
14	0	0	0
15	4	0,4	0-0-0-1-0-0-1-0-1-1
16	9	0,9	1-1-1-0-2-0-1-0-1-2
17	1	0,1	0-1-0-0-0-0-0-0-0-0
18	4	0,4	0-1-0-0-0-0-0-0-2-1
19	6	0,6	1-0-1-0-0-0-1-1-1-1
20	nd	nd	nd
Moyenne	4,9	0,49	

Tableau 22. Les exacerbations du groupe « 10 ans ».

3.1.2. Saisons :

La majorité des exacerbations a lieu durant la période automno-hivernale (n = 41). Les spores aspergillaires sont, en effet, plus abondantes dans l'air, durant cette période.



Graphique 6. Répartition saisonnière des exacerbations.

3.1.3. Critères menant à la décision de traiter :

Malgré le caractère rétrospectif de l'étude et les résultats d'examens complémentaires, parfois indisponibles lors des exacerbations, nous avons cherché à identifier les paramètres menant à la décision de traiter (annexe 7).

En accord avec les données de la littérature, l'élévation des IgE totales était avec l'hyperéosinophilie le critère le plus fréquemment retrouvé.

La présence d'infiltrats radiologiques n'intervenait qu'en 5^{ème} position. Dans certains cas en effet, le traitement n'était pas initié par le spécialiste, et les informations sur l'état clinique et radiologique n'étaient disponibles qu'ultérieurement.

	Groupe 5 ans	Groupe 10 ans	TOTAL
Hyperéosinophilie	18	26	44
Elévation IgE totales	18	21	39
Majoration précipitines	14	19	33
Aggravation asthme ou chute VEMS > 10%	16	15	31
Infiltrats radiologiques	10	19	29
Af dans sécrétions bronchiques	5	9	14
Moules bronchiques	3	5	8

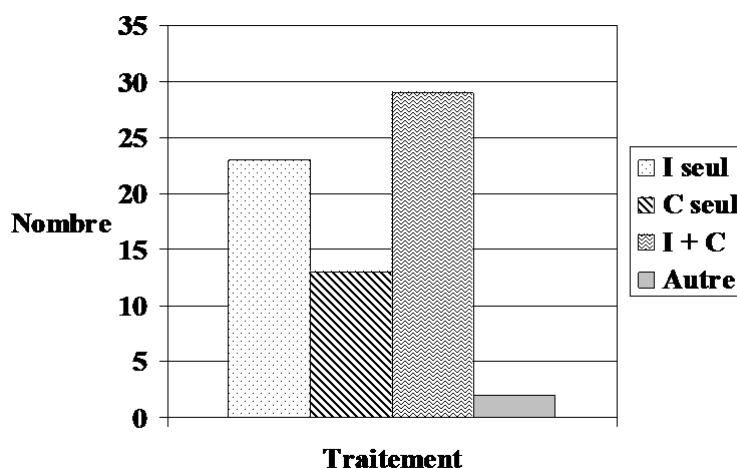
Tableau 23. Critères cliniques, biologiques, fonctionnels et radiologiques menant à la décision de traiter une exacerbation dans cette étude.

En moyenne, **3 critères** présents menaient à la décision de traiter.

3.1.4. Hospitalisations :

La majorité des exacerbations était gérée en consultation. Seules 6 exacerbations sur 67 ont motivé une hospitalisation, incluant l'hospitalisation de jour.

3.2. Schémas thérapeutiques :



Graphique 7. Traitements des exacerbations (I = itraconazole, C = corticoïde systémique).

L'itraconazole était largement employé dans le traitement des exacerbations d'ABPA, le plus souvent en association avec un corticoïde systémique.

La durée de prescription de l'itraconazole était de 6 mois le plus souvent, à la dose de 200 à 400 mg/j. Les cas de prescription prolongée au-delà de 6 mois concernaient les ABPA avec aspergillome et les patients connus pour des rechutes précoces.

3.3. Réponse en fonction des thérapeutiques :

Sur l'ensemble des traitements, nous ne disposons du dosage des IgE totales, avant et après traitement, que dans 39 exacerbations. Parmi ces 39 cas, les critères secondaires selon Stevens [57], permettant de définir la réponse au traitement, manquaient souvent.

L'évaluation de la réponse thérapeutique d'après les critères de Stevens, cités page 31 (tableau 10), n'a donc pas été possible.

Nous présentons l'évolution du VEMS, des IgE totales et de l'éosinophilie selon les schémas thérapeutiques pour les 39 exacerbations dont les données étaient disponibles avant et après traitement (tableau 24, annexe 8).

	Evolution VEMS	Evolution IgE totales	Evolution éosinophiles
ITRACO seul (12)	+ 8,0% (+/- 12,7)	- 22,1% (+/- 19,6)	- 57,1% (+/- 34,6)
CORTICO seul (8)	- 0,3% (+/- 18,3)	- 17,0% (+/- 18,2)	+ 20,2% (+/-73,1)
Associés (19)	+ 9,0% (+/- 17,4)	- 36,7% (+/- 32,9)	- 64,0% (+/- 37,0)

Tableau 24. Variations du VEMS, des IgE totales et de l'éosinophilie avant/après traitement, en fonction du type de traitement reçu.

L'association « corticoïde-itraconazole » semble, sur ces paramètres, apporter le plus d'amélioration, mais c'est aussi la stratégie pour laquelle on disposait le plus de données.

L'itraconazole, seul, semble plus efficace que la corticothérapie seule.

3.4. Facteurs de risque d'exacerbations :

Nous avons essayé d'identifier des facteurs de risque d'exacerbations (annexe 2).

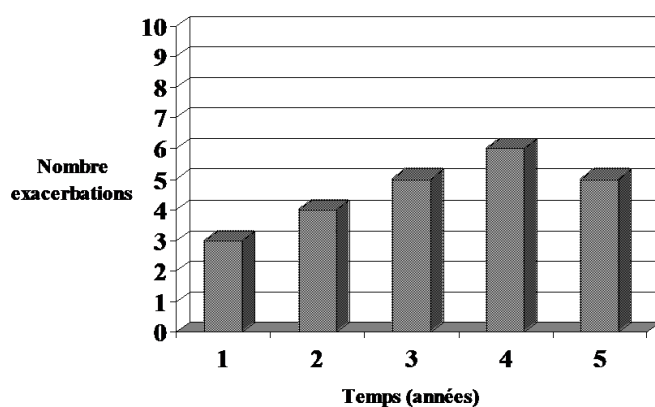
Sur notre série, nous ne mettons pas en évidence de corrélation avec l'âge, le sexe, le terrain atopique, la présence d'une aspergillose complexe ou d'autres lésions radiologiques, le statut tabagique, la corticodépendance.

Les paramètres fonctionnels respiratoires et biologiques initiaux ne montrent pas non plus de corrélation avec la fréquence des exacerbations.

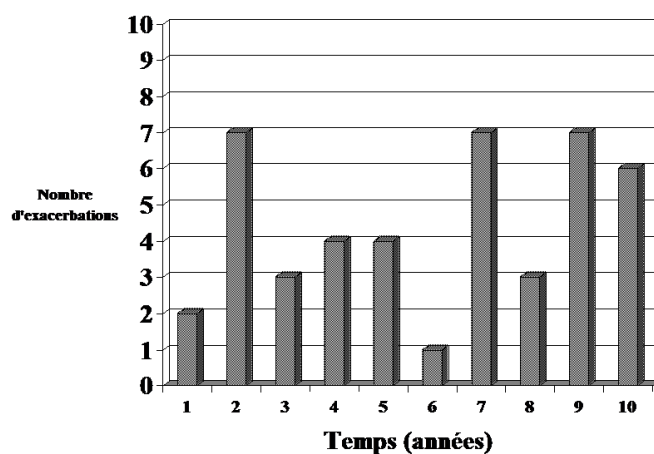
Seule la coexistence d'une pathologie sinusienne apparaît corrélée à une plus grande fréquence d'exacerbations ($p=0,03$).

3.5. Evolution dans le temps de la fréquence des exacerbations :

Voici, pour chaque groupe, le nombre d'exacerbations par année (données issues des tableaux 21 et 22) :



Graphique 8. Nombre d'exacerbations par année, groupe « 5 ans de suivi »



Graphique 9. Nombre d'exacerbations par année, groupe « 10 ans de suivi »

Si le premier graphique peut suggérer une répartition d'allure gaussienne dans le temps, avec un pic à la 4^{ème} année, le second montre une répartition beaucoup plus aléatoire. Un grand nombre d'exacerbations était encore observé après 7, 9 et 10 ans de cures régulières d'itraconazole.

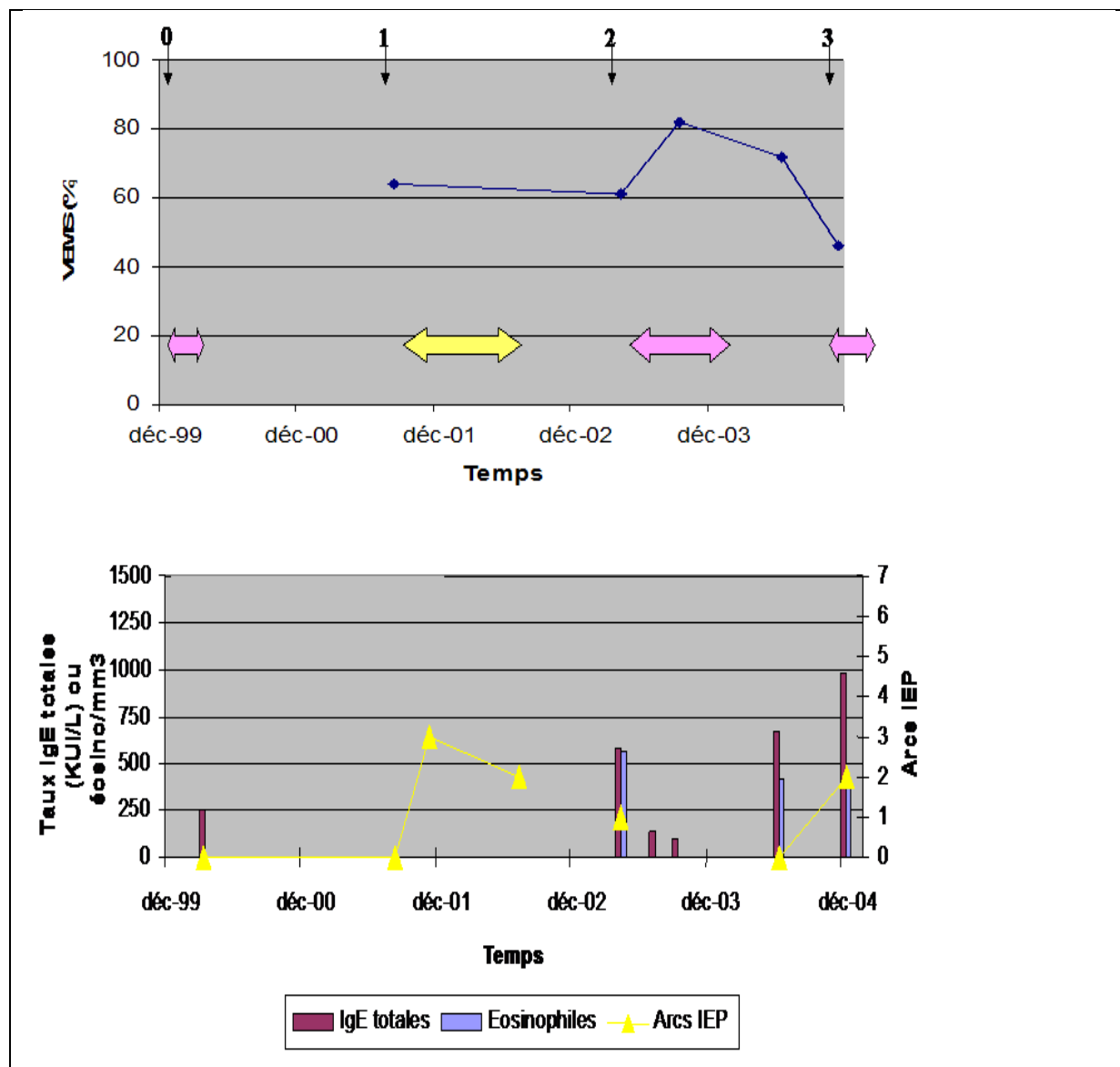
3.6. Visualisation de l'évolution des paramètres biologiques et du VEMS par patient :

3.6.1. Patient 1 :

Pour ce graphique et les suivants, « 0 » indique T0 soit la première cure d'itraconazole, les chiffres suivants étant ceux des exacerbations.

La légende ci-dessous détaille le code couleurs pour les traitements.

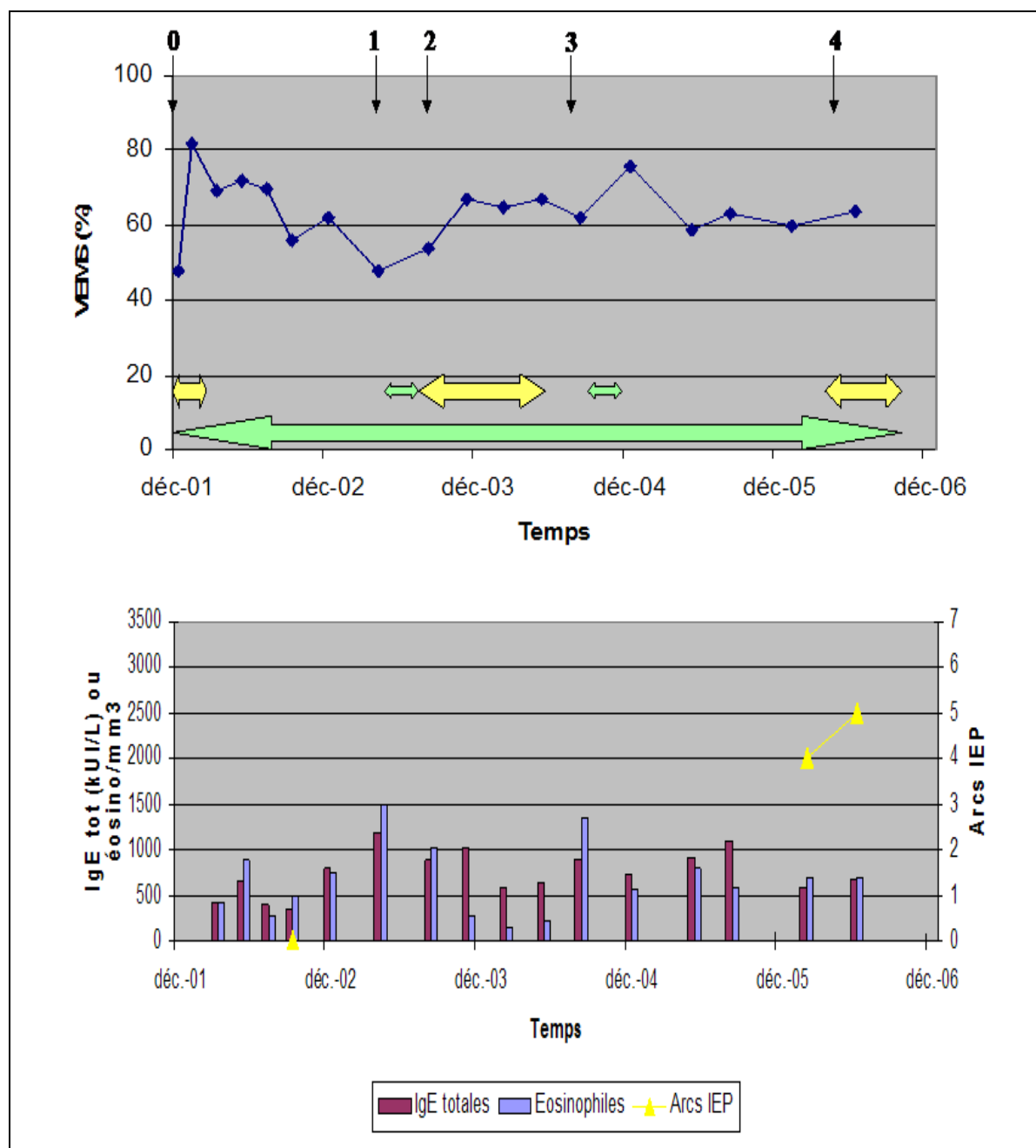
	Traitement par itraconazole seul
	Traitement associant itraconazole et corticoïdes
	Corticoïdes oraux seuls
	Autre (ex : aérosol colimycine)
	Exacerbation (0 = traitement initial)



Graphique 10. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 1.

Chez ce patient, ce sont les IgE totales qui apportaient le suivi le plus fiable.

3.6.2. Patient 3 :

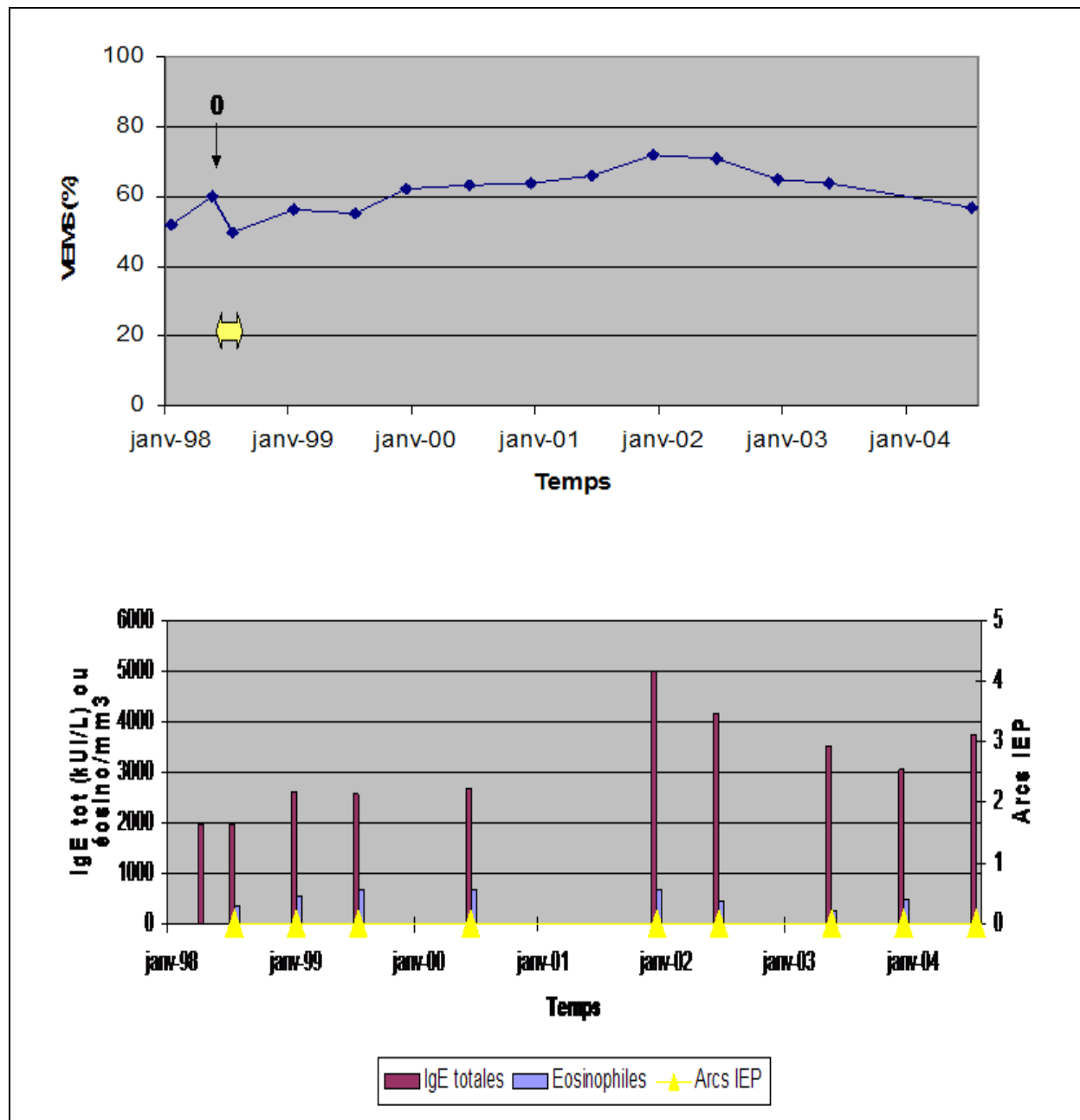


Graphique 11. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 3.

Certains pics d'IgE totales ou d'éosinophiles ne correspondaient pas à des exacerbations traitées.

Le VEMS progressait après chaque traitement.

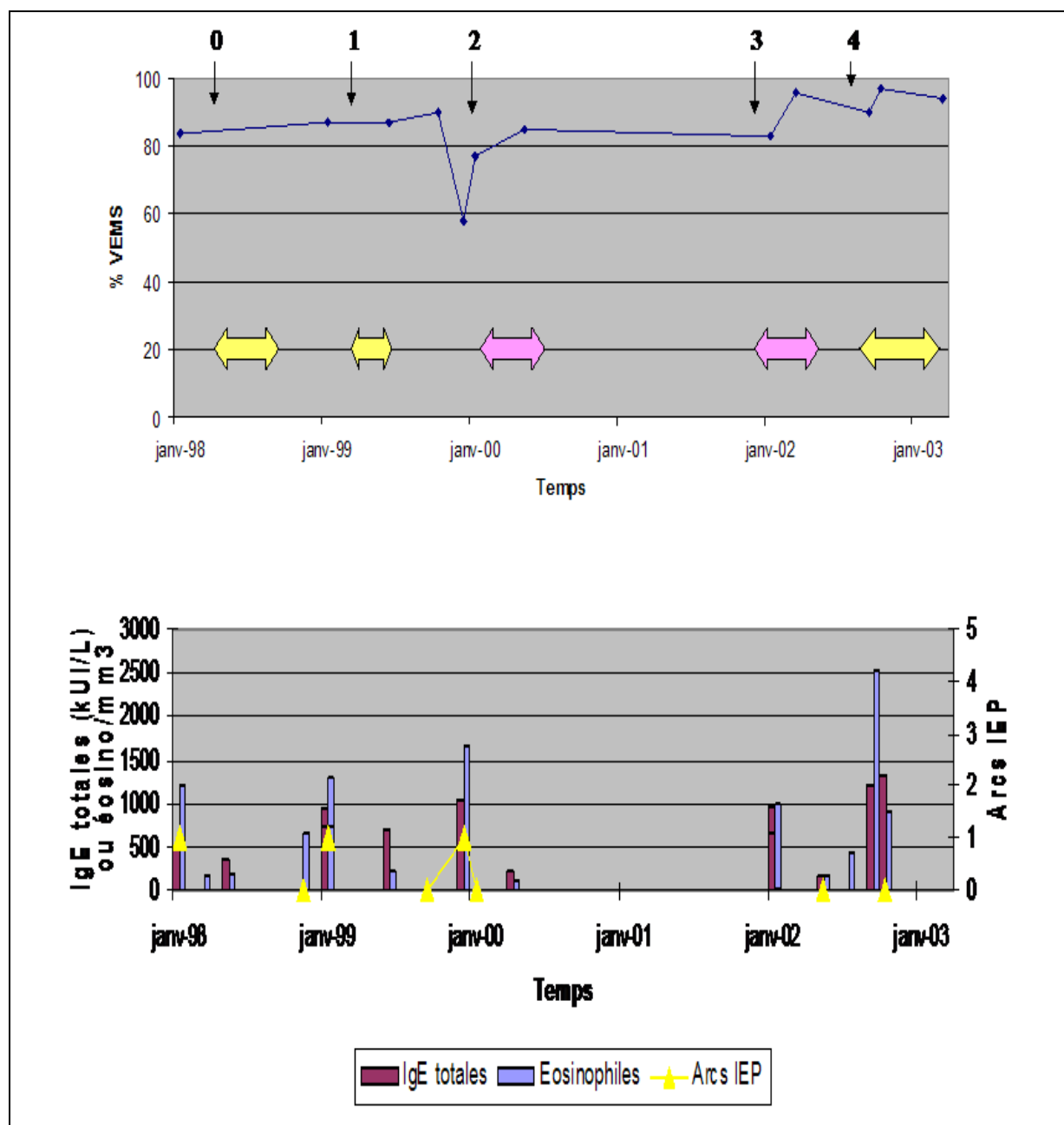
3.6.3. Patient 4 :



Graphique 12. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 4.

La comparaison des graphiques, chez ce patient, est intéressante car il n'a pas présenté d'exacerbation durant 5 ans ; son VEMS est resté stable. Malgré cela, on observait des IgE totales très élevées, ≥ 2000 kU/l. La sérologie en IEP est restée négative, ce qui semblait mieux corrélé à l'évolution de son ABPA.

3.6.4. Patient 5 :



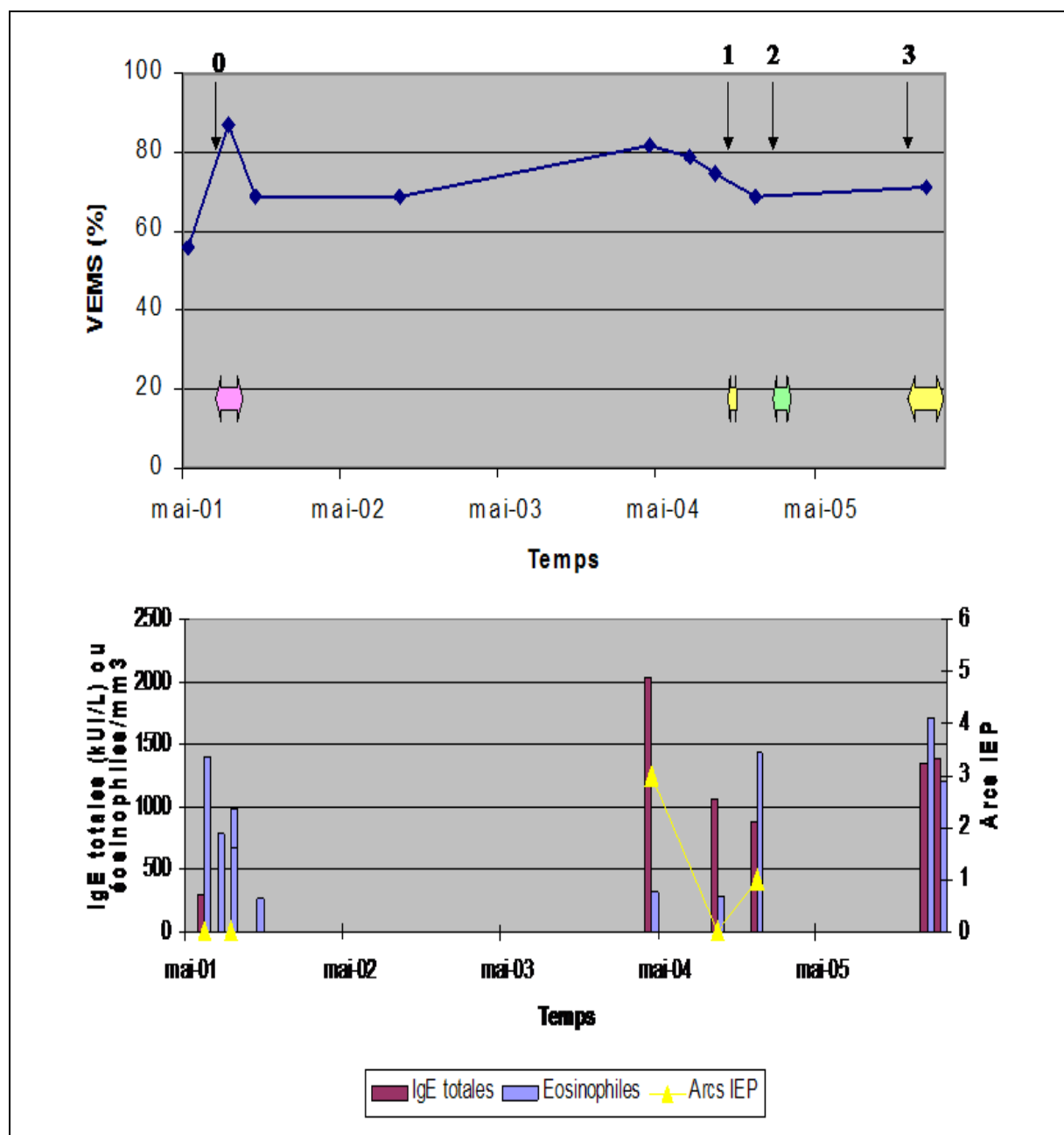
Graphique 13. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 5.

Chez ce patient, l'élévation des IgE totales et l'éosinophilie semblaient liées de façon constante aux poussées d'ABPA, l'IEP étant moins significative.

Nous remarquons cependant que les dosages biologiques ont été réalisés presque exclusivement lors des exacerbations, peu de données étant disponibles en période de stabilité.

Le VEMS progressait après chaque traitement.

3.6.5. Patient 6 :



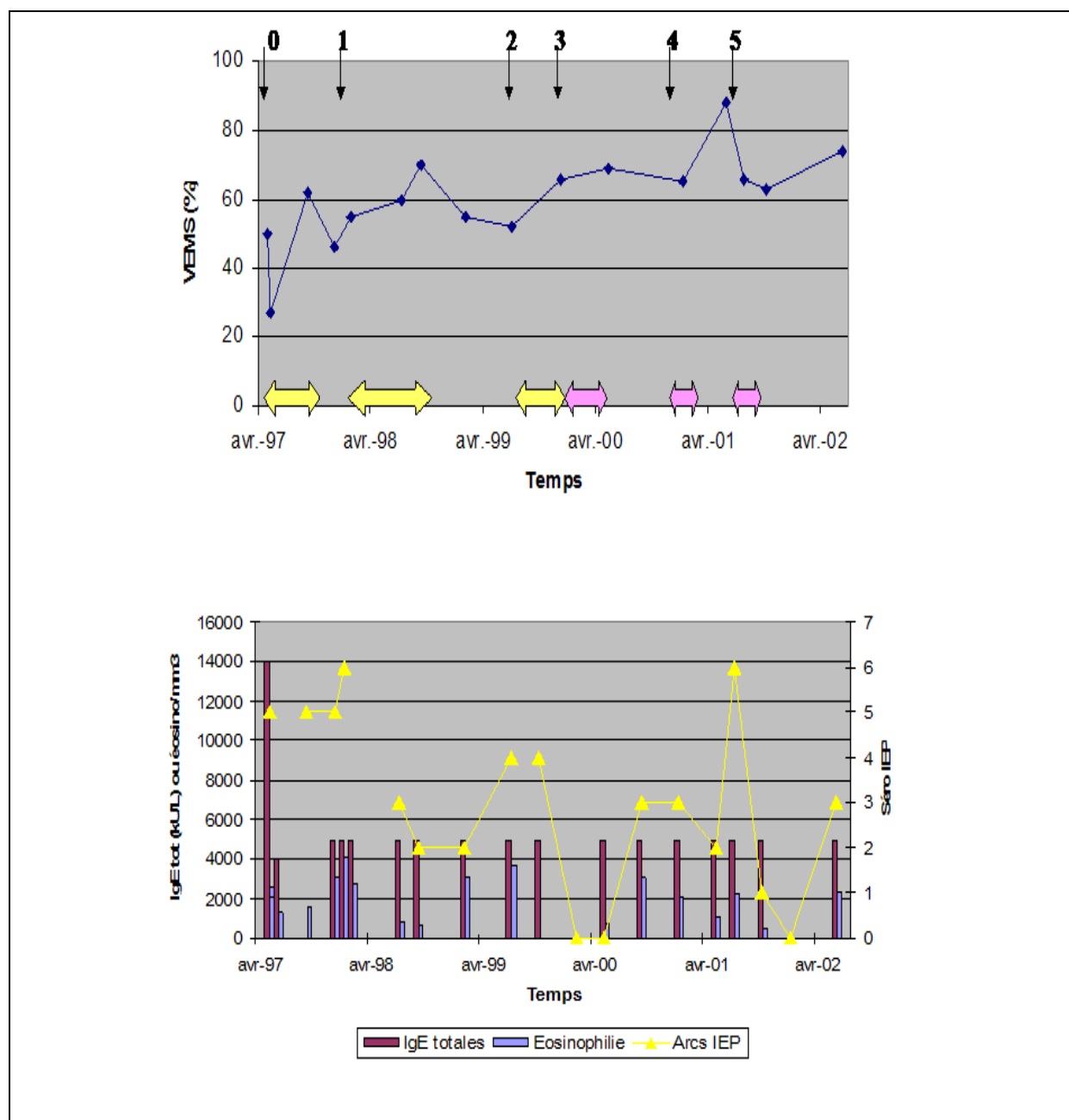
Graphique 14. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 6.

Les marqueurs biologiques d'ABPA ont surtout été dosés lors d'exacerbations. L'éosinophilie ne suivait pas toujours les IgE totales.

On observait une remontée spontanée du VEMS en l'absence de traitement et de suivi, entre mai 2002 et mai 2004, alors qu'il avait rechuté de façon précoce au décours du traitement initial.

Le traitement inhalé n'avait pas été modifié depuis 1999 (fluticasone et formotérol).

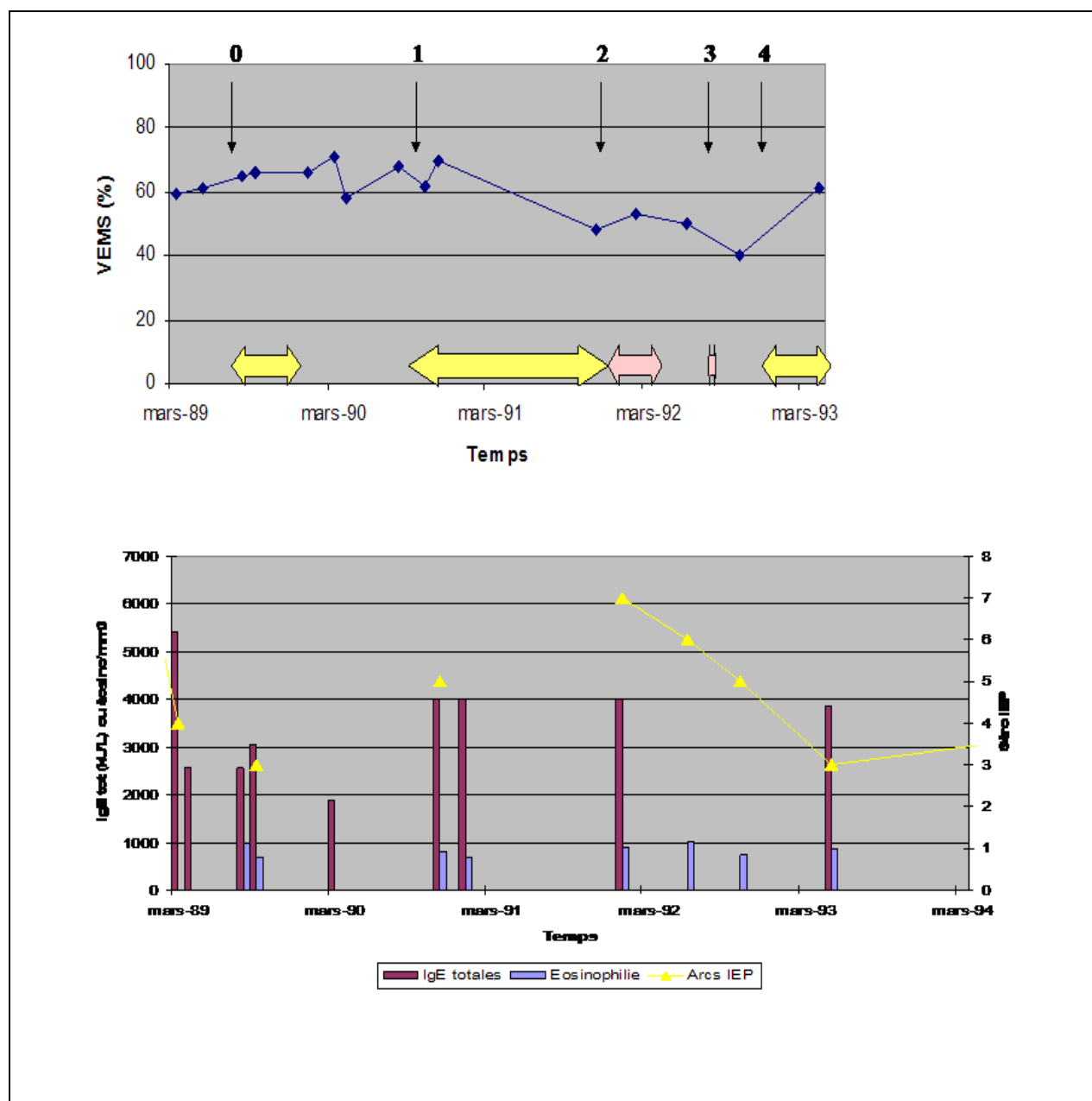
3.6.6. Patient 7 :



Graphique 15. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 7.

Ce patient présentait un profil sérologique très particulier : les IgE totales restaient très élevées, de façon constante et prolongée, l'éosinophilie se rapprochant plus de la clinique. L'IEP permettait le mieux de repérer les exacerbations. Le VEMS progressait après chaque traitement, avec 3 fois sur 6 une rechute décalée de 6-12 mois. Malgré cela, le VEMS moyen restait très supérieur à son niveau lors de la mise sous itraconazole.

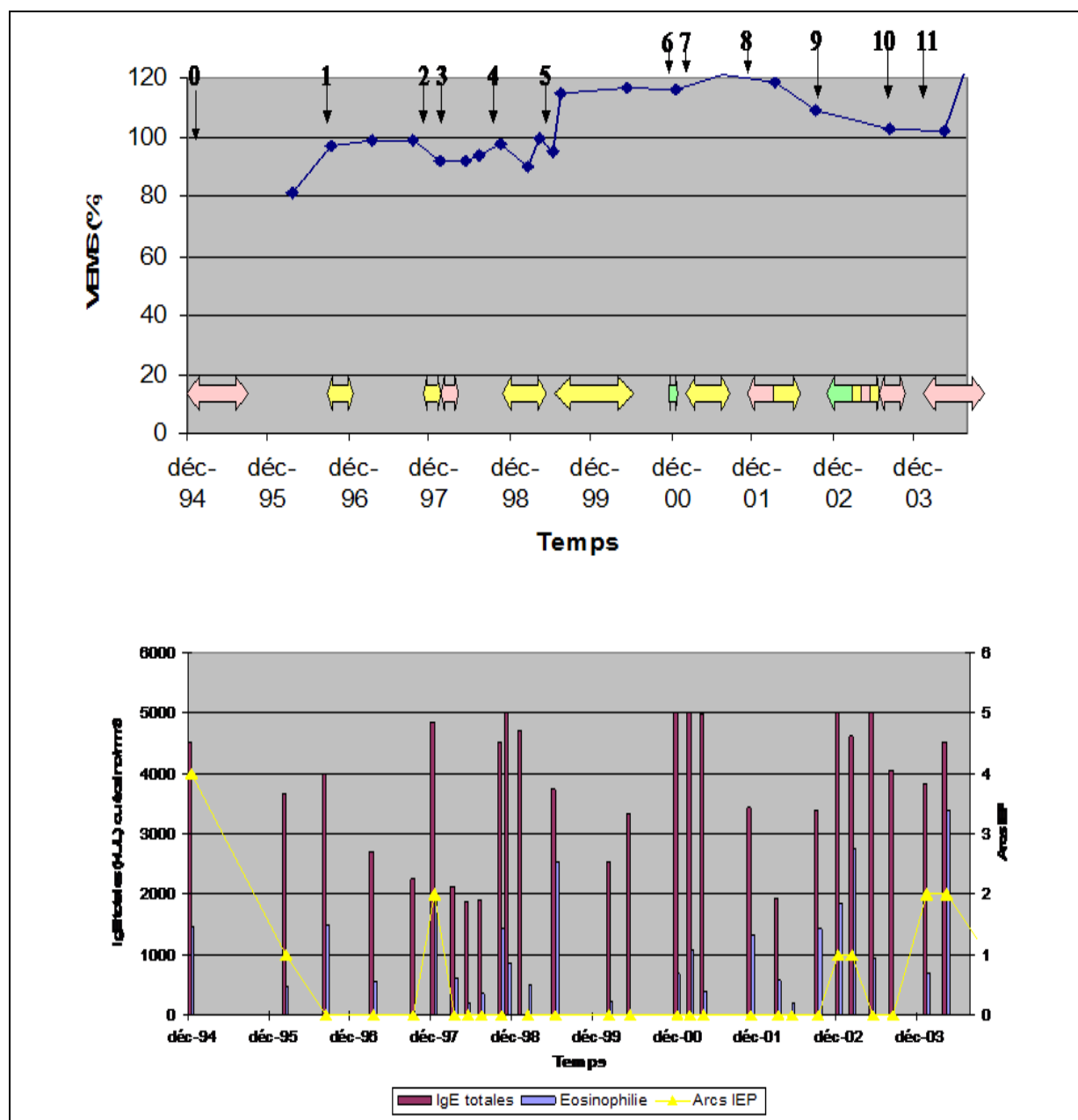
3.6.7. Patient 8 :



Graphique 16. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 8.

Il est difficile d'interpréter ces valeurs, restant élevées, malgré les traitements prescrits, chez ce patient qui posait des problèmes d'observance thérapeutique.

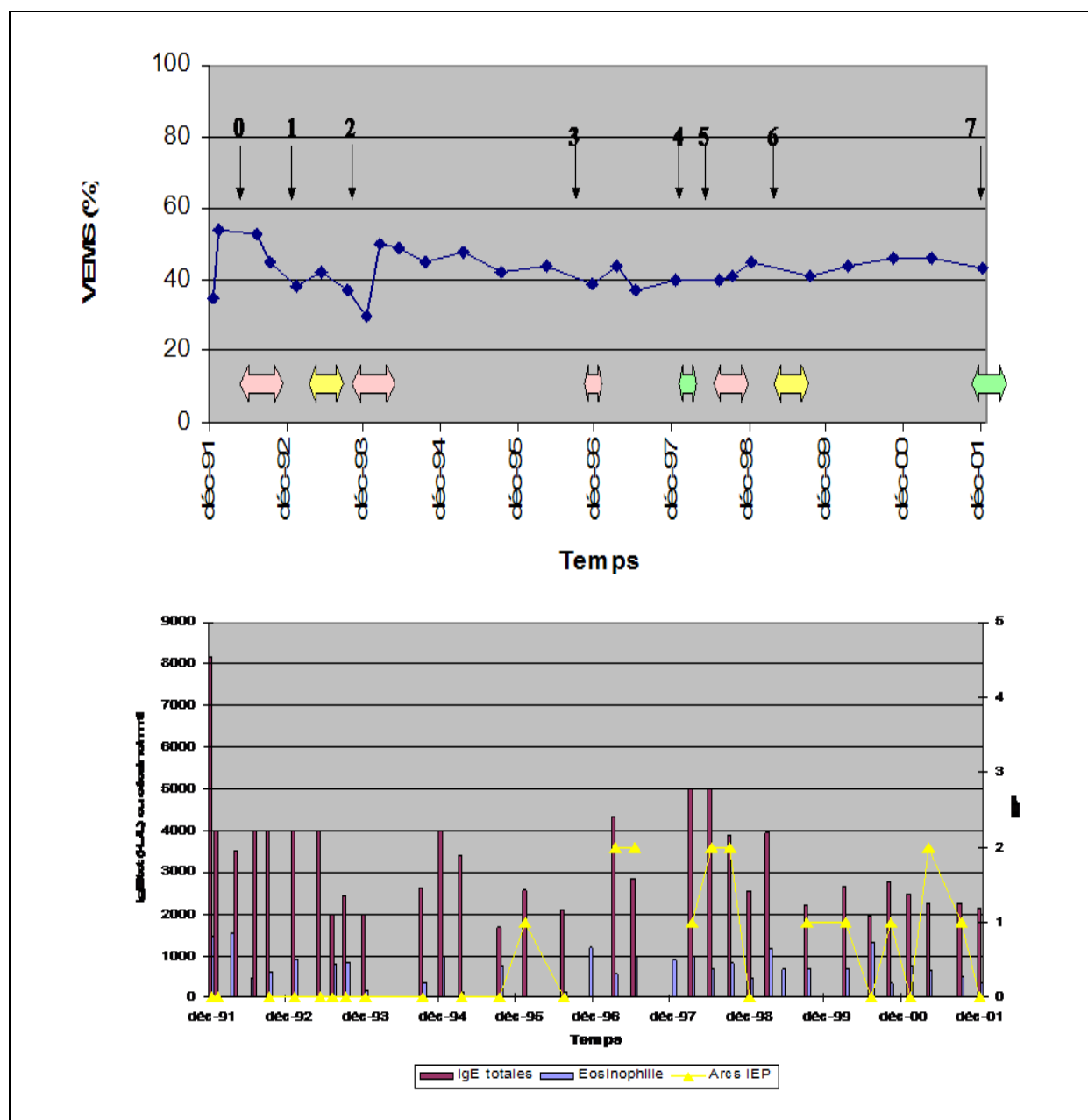
3.6.8. Patient 11 :



Graphique 17. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 11.

On notait un nombre élevé d'exacerbations chez ce patient dont la fonction respiratoire restait cependant correcte. L'IEP semblait très dissociée de la clinique. Par contre, les IgE totales montraient des variations de grande amplitude suivant les exacerbations. Celles-ci étant très rapprochées, le taux d'IgE n'avait pas le temps de revenir à son niveau de base à chaque fois.

3.6.9. Patient 13 :



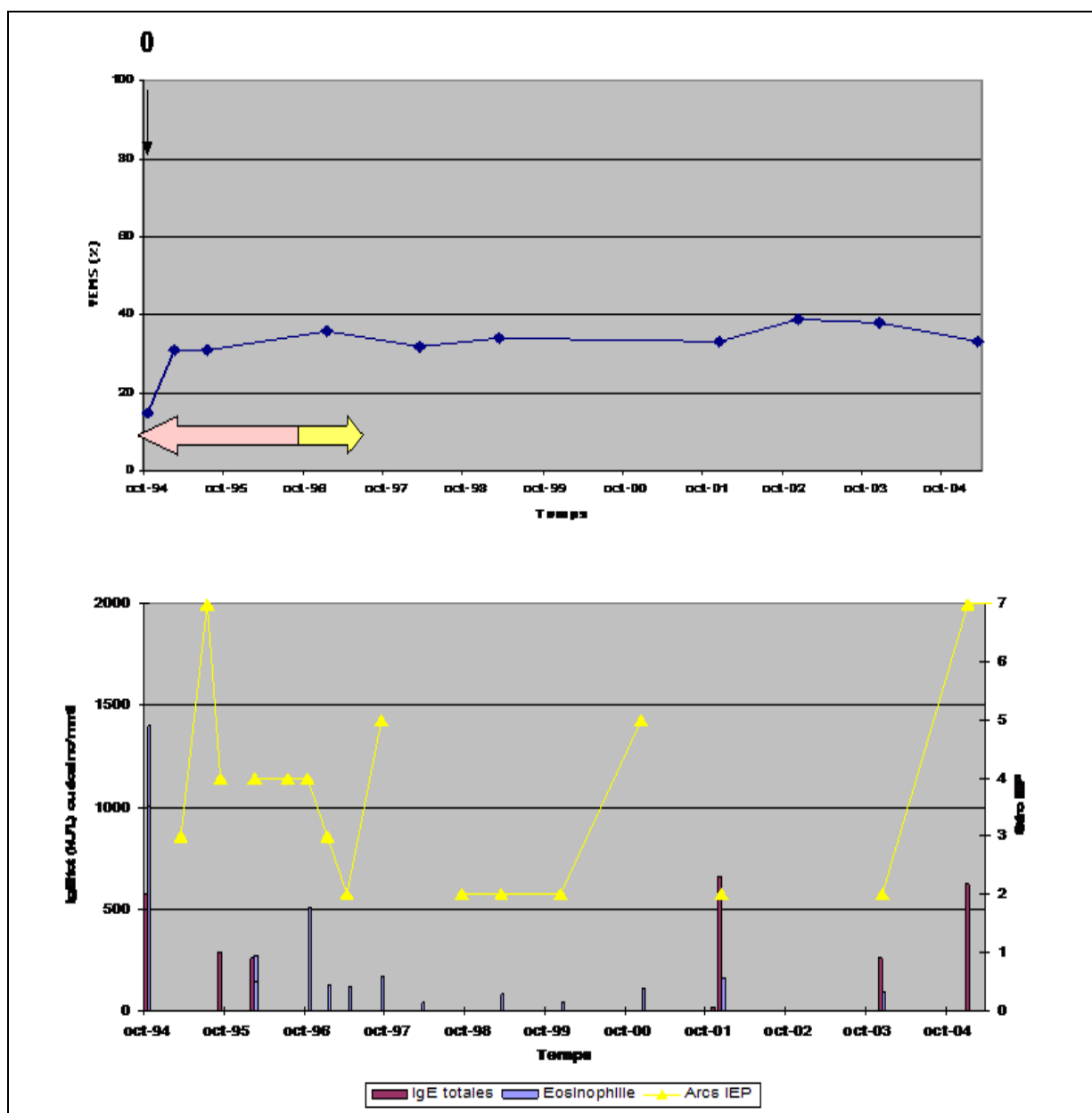
Graphique 18. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 13.

L'évolution fluctuante des IgE totales ne suivait pas toujours les exacerbations. Le taux d'IgE restait élevé, ne s'abaissant jamais en dessous de 1000 kU/l.

L'éosinophilie semblait mieux corrélée aux exacerbations.

Le VEMS, altéré, est resté stable à partir de la 3^{ème} exacerbation : à ce stade de trouble obstructif fixé, on n'observait plus d'amélioration après corticothérapie.

3.6.10. Patient 14 :

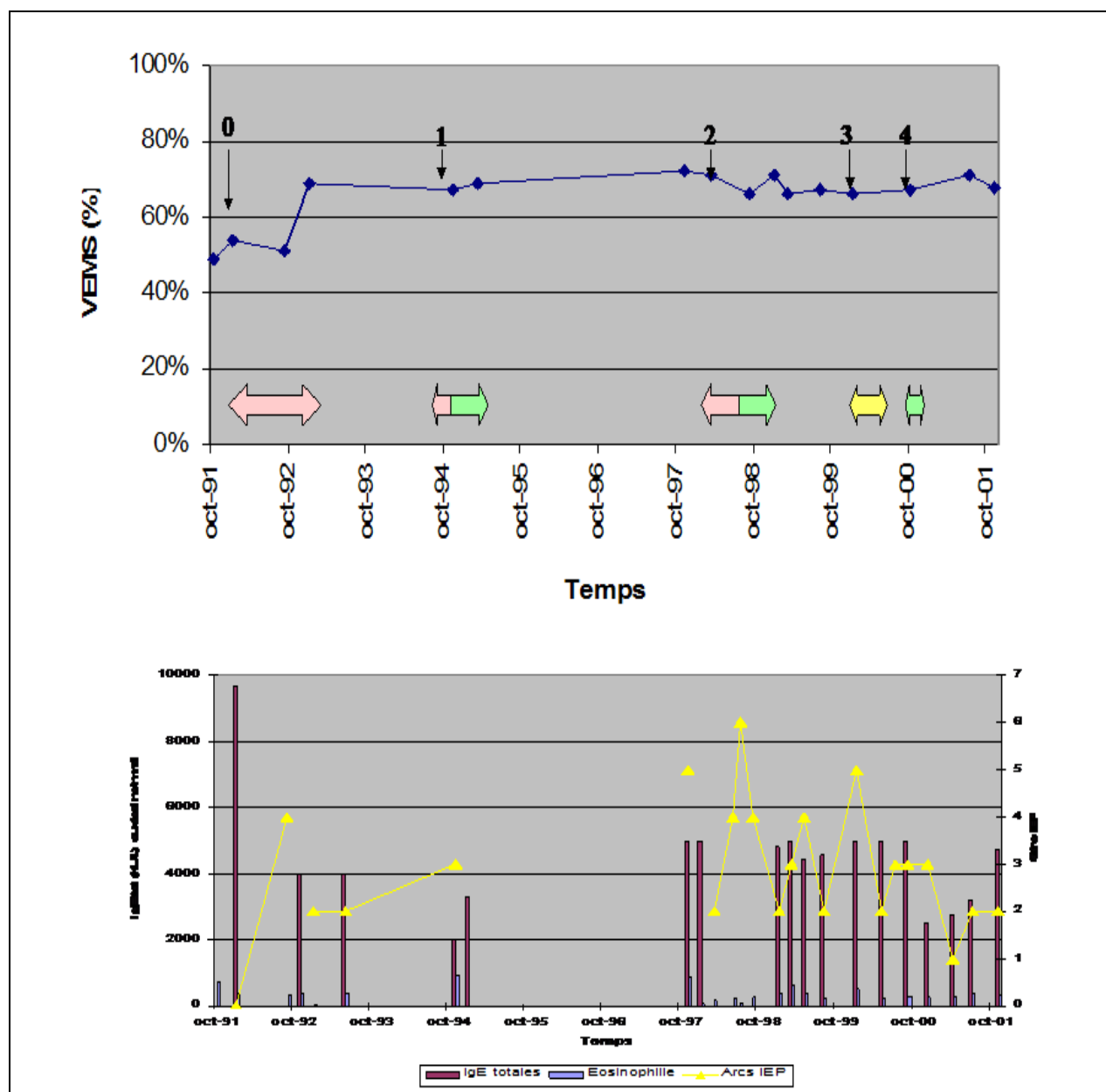


Graphique 19. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 14.

Le VEMS était altéré mais stable, il n'y avait pas d'élévation franche des IgE totales ni des éosinophiles, mais des précipitines très positives. Chez ce patient, le profil évolutif après traitement initial correspondait plus à l'aspergillome qu'à l'ABPA.

Il s'agissait en effet d'un des 3 patients avec ce type d'aspergillose complexe. Les graphiques des 2 autres patients ne sont pas représentés en raison de données insuffisantes.

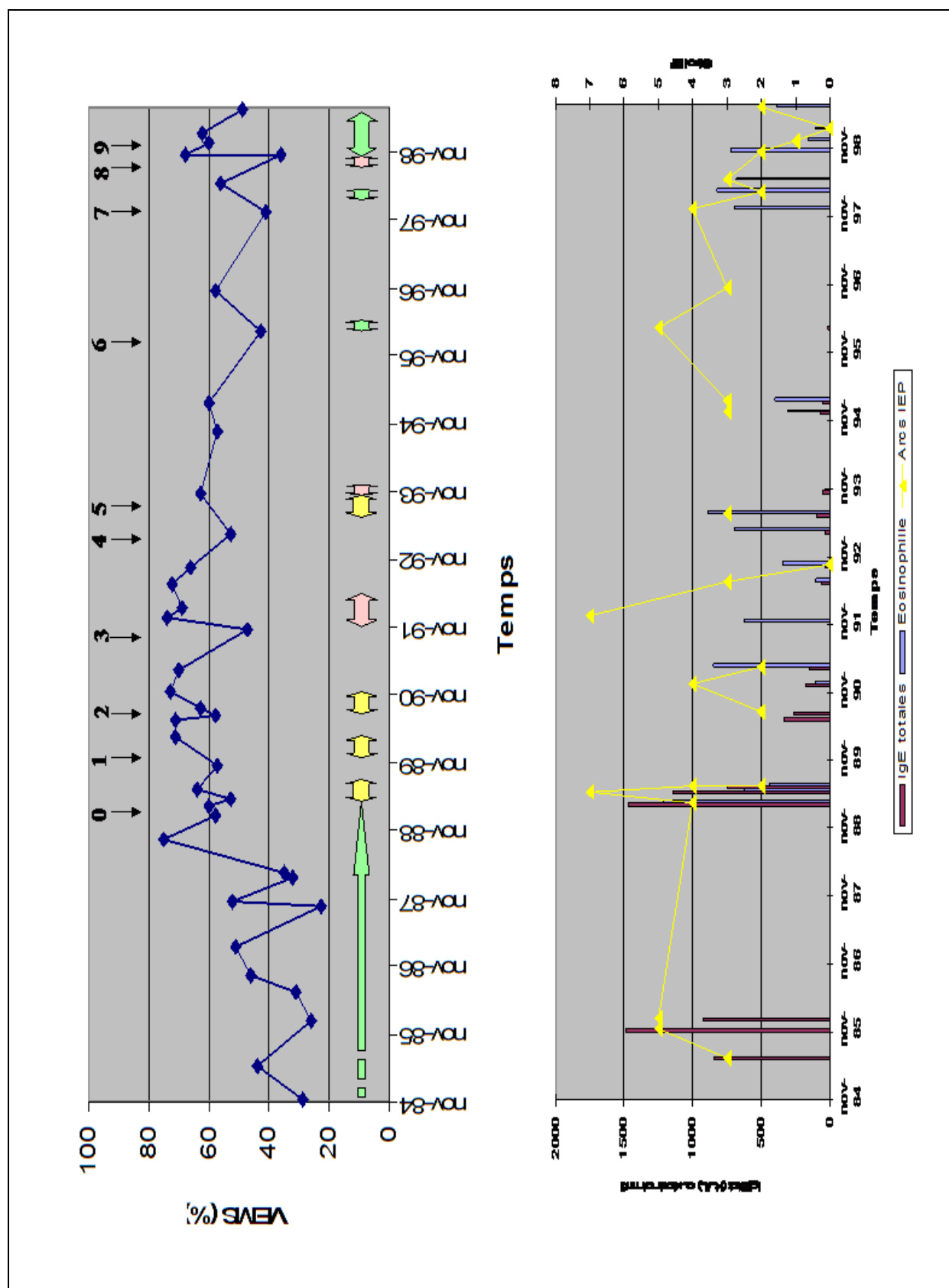
3.6.11. Patient 15



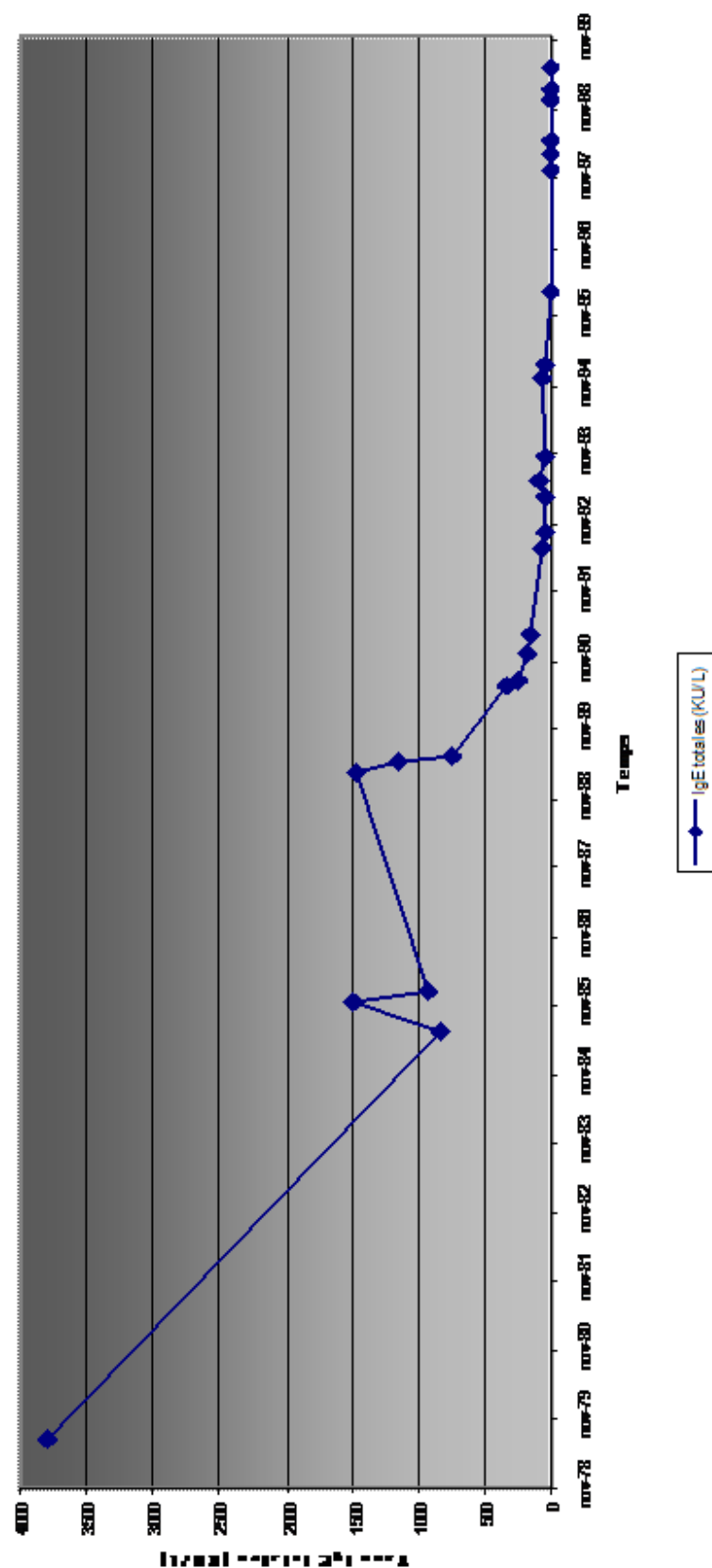
Graphique 20. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 15.

Après le traitement initial, ce patient a vu son VEMS progresser de 20% environ et se maintenir ensuite. Concernant la biologie, les IgE totales, constamment très élevées, ne permettaient pas de distinguer nettement les exacerbations. L'IEP semblait meilleure pour repérer les exacerbations chez ce patient.

3.6.12. Patient 16 :



Graphique 21. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 16.



Graphique 22. Evolution atypique du taux d'IgE totales chez le patient 16.

L'évolution des IgE totales, chez ce patient, était très atypique : lors des exacerbations authentifiées par les autres critères, elles n'augmentaient pas. A partir de la première cure d'itraconazole, on observait une décroissance d'allure exponentielle de ces IgE totales. L'IEP suivait bien les exacerbations.

Chez ce patient, on peut comparer les deux périodes « corticoïdes seuls » puis « itraconazole +/- corticoïdes ».

Les résultats sont les suivants (détails en annexe 2) :

	IgE tot période 1	IgE tot période 2	IEP période 1	IEP période 2
Moyenne	1762	160	4,7	3
Conclusion	Diminution (p=0,01)		Diminution (p=0,045)	

*Tableau 25. Patient 16, moyennes des résultats biologiques.
(période 1 = traitement des exacerbations par corticoïdes, période 2 = itraconazole +/- corticoïdes)*

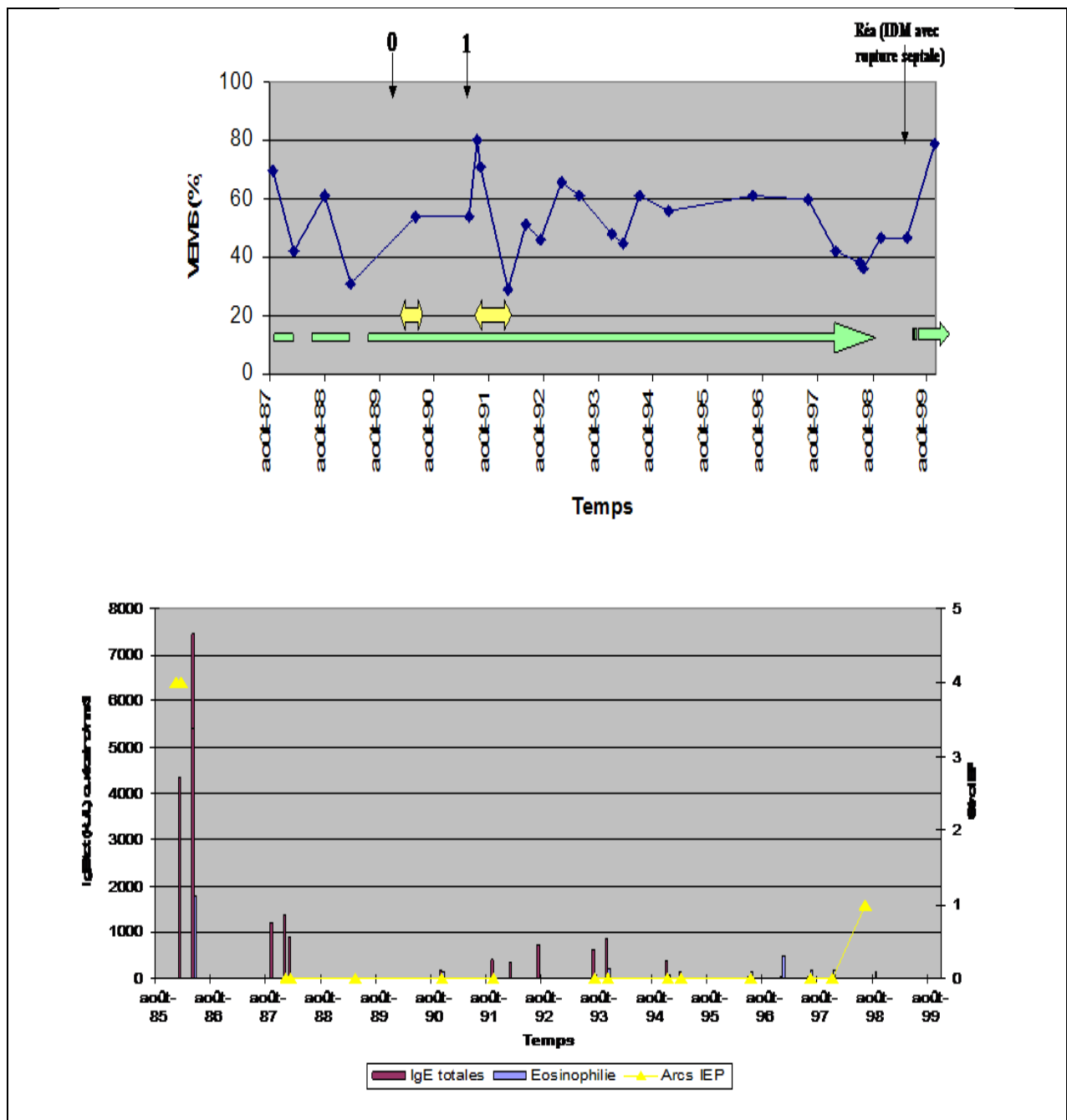
	VEMS(%) période 1	VEMS(%) période 2	CV (l) période 1	CV (l) période 2	TLCO(%) période 1	TLCO(%) période 2	CPT (l) période 1	CPT (l) période 2
Moyenne	42	60	3,4	3,7	58	66	5,12	5,73
Conclu.	Amélioration (p=0,0004)		Amélioration (p=0,02)		Non significatif (p=0,34)		Amélioration (p=0,026)	

Tableau 26. Patient 16, moyennes des résultats d'EFR.

La diminution du taux moyen d'IgE totales apparaît significative, tandis que pour les précipitines la significativité est limite.

Le VEMS s'est amélioré très significativement à partir de l'introduction de l'itraconazole dans la prise en charge. L'amélioration de la CV et de la CPT était également significative. Par contre elle ne l'était pas pour la TLCO.

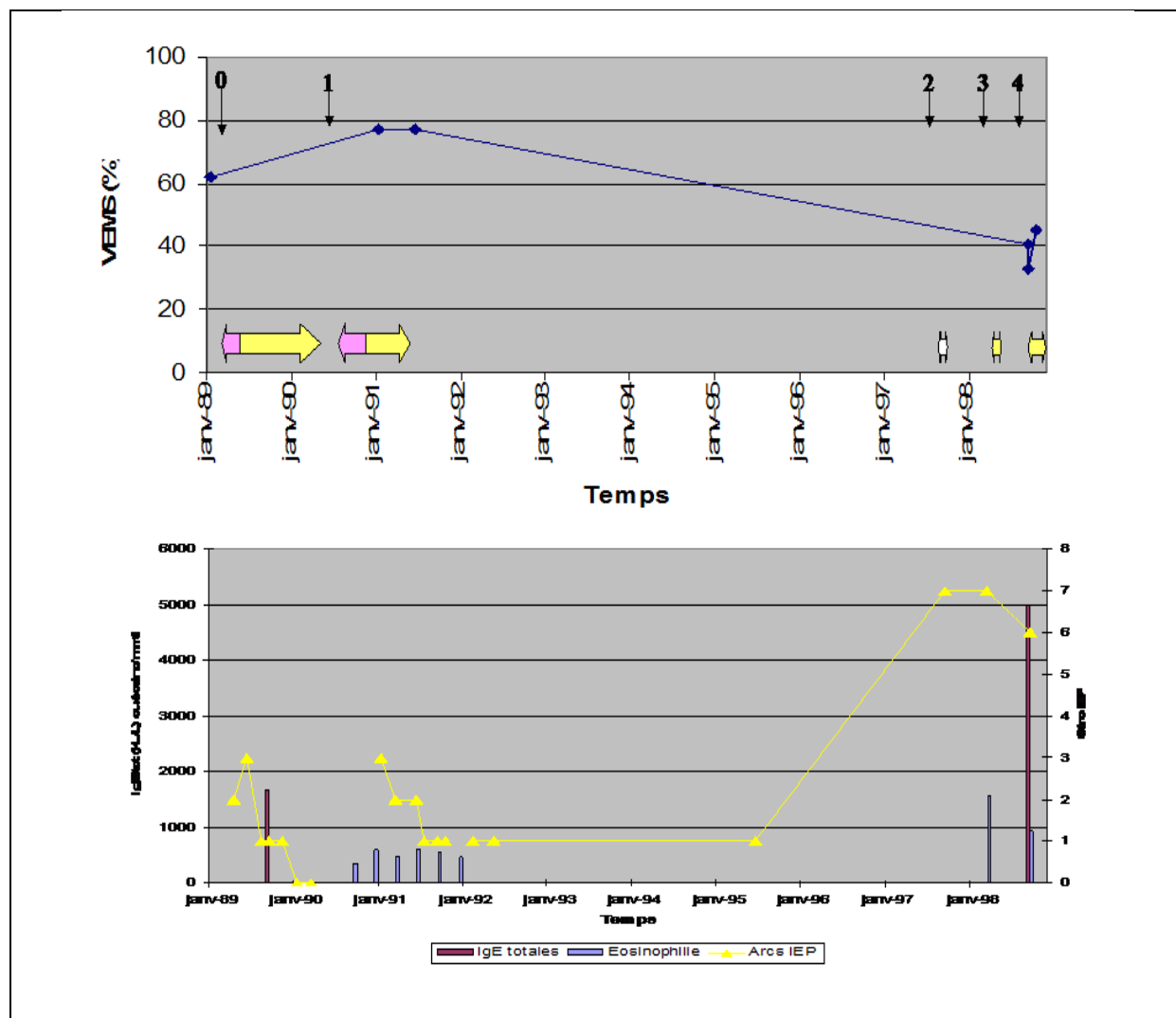
3.6.13. Patient 17 :



Graphique 23. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 17.

On ne notait pas d'exacerbation nette, après les 2 traitements initiaux chez ce patient corticodépendant. Cependant, le sevrage en corticoïdes, fin 1997, s'était accompagné d'une nette dégradation respiratoire, visible d'après la courbe du VEMS. La remontée du VEMS à 80% est à relier à la reprise des corticoïdes à hautes doses en réanimation. Il restera corticodépendant avec de multiples complications responsables de son décès. Il ne va plus faire d'exacerbation, et négativer ses IgE spécifiques.

3.6.14. Patient 18 :



Graphique 24. Parallèle VEMS/biologie pour le patient 18.

Peu de valeurs étaient disponibles pour ce patient en dehors de 1998. Le niveau élevé de l'IEP pouvait faire évoquer un aspergillome, mais les données du scanner n'allaient pas en ce sens.

4. TOLERANCE DE L'ITRACONAZOLE :

4.1. Doses reçues :

Celles-ci étaient importantes, variant de quelques dizaines à centaines de grammes (environ 500 pour le patient 20). La dose annuelle moyenne par patient pour les 2 groupes confondus s'élevait à 22 grammes (annexe 4).

Au total, ce sont plus de 15000 jours de traitement qui ont été considérés.

4.2. Effets indésirables observés :

Ils étaient mineurs et peu fréquents, ce qui contrastait avec l'importance des doses reçues. Dans notre série 10 patients étaient concernés (annexe 9).

On notait des cytolyses hépatiques inférieures à 5 fois la normale (n = 4), des intolérances digestives (n = 3), des céphalées (n = 2), des vertiges (n = 2), des crampes des mains (n=2) et sporadiquement des oedèmes des membres inférieurs, de l'asthénie, de l'insomnie, une dysidrose (n = 1 pour chaque).

Chez seulement 3 patients les effets indésirables ont motivé l'arrêt du traitement. Un patient n'a pas présenté d'exacerbation et n'a donc pas repris d'itraconazole (patient 2). Le patient 7 a reçu de nombreuses autres cures d'itraconazole, avec des récurrences de vertiges seulement à une occasion. Le patient 6 a reçu une nouvelle cure sans effet indésirable rapporté.

Nous n'avons observé aucun cas d'hépatite grave, ni aucun cas d'allergie.

4.3. Effets sur la sensibilité d'*Aspergillus* :

Sur les 20 dossiers, on retrouvait peu d'études de la sensibilité aspergillaire à l'itraconazole. Sept dossiers étaient concernés :

Patient	CMI à l'itraconazole en µg/ml*
2	0,38 à T0
3	0,38 à T0
7	0,38 à 8 ans (post-étude)
11	0,5 à 3 ans
15	Sensible à T0 0,5 à 7 ans 0,5 à 10 ans
18	0,25 à 6 ans
19	0,25 à T10, et 2 à 12 ans

Tableau 27. Sensibilité des souches aspergillaires à l'itraconazole

* Les mesures sur le CHU de Nantes sont effectuées par E-Test (AES-Laboratoire).

4.4. Dosages d'itraconazolémie :

D'après le laboratoire Janssen-Cilag, la méthode de dosage de référence est la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC). La fourchette thérapeutique est comprise entre 1000 ng/ml (ou 1 mg/l) et 6000 ng/ml (itraconazolémie + hydroxy-itraconazolémie).

Nous avons essayé de relier la sensibilité aspergillaire (tableau 27) avec le taux sanguin circulant d'itraconazole dosé à la même période.

PATIENT	Itraconazolémie + hydroxy-itraconazolémie
2	nd
3	A 2 ans « taux élevé » sous 400 mg/j A 5 ans dosage < 0,10 mg/l sous 200 mg/j
7	A 8 ans 0,28 mg/l sous 100 mg/j
11	nd
15	A 7 ans 2,03 mg/l sous 200 mg/j
18	nd
19	nd

Tableau 28. Dosages d'itraconazolémie (nd = non déterminé).

On ne disposait des dosages d'itraconazolémie et de CMI à la même période que pour les patients 7 et 15 : les souches aspergillaires étaient sensibles à l'itraconazole, mais pour un des deux patients l'itraconazolémie était basse.

4.5. Développement d'aspergilloses complexes sous itraconazole ?

Sur les 4 aspergilloses complexes relevées, toutes préexistaient au traitement par itraconazole. Il ne s'est pas développé, dans notre série, d'atteinte infectieuse ou de colonisation de lésions préexistantes sous itraconazole.

PATIENT	Aspergillose complexe : nature
7	ABPA + aspergillose bronchique nécrosante pseudo-membraneuse
14	ABPA + aspergillome
19	ABPA + aspergillome
20	ABPA + aspergillome

Tableau 29. Détail des 4 aspergilloses complexes.

DISCUSSION

1. EVOLUTION A LONG TERME : COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE :

Dans la littérature, les plus grandes séries de suivi prolongé d'ABPA datent des années 1980, portant sur la corticothérapie, alors que la prise en charge a connu de réels bouleversements depuis (tableau 30, page 78).

Il n'y a pas d'étude publiée de suivi à plus d'un an de patients traités par itraconazole (mucoviscidose exclue).

Notre étude présente l'intérêt d'évaluer tous les patients sur une même durée, 5 ans ou 10 ans, contrairement à la plupart des séries publiées. Elle apporte des informations sur l'évolution à long terme avec une prise en charge incluant l'itraconazole.

Dans ce paragraphe, nous allons aborder successivement les critères de suivi des patients.

1.1. Complications liées à l'ABPA :

1.1.1. Décès :

Dans les études de Patterson [1, 42], quelques décès ont été attribués à l'ABPA du fait de l'évolution vers la fibrose. Greenberger [41], sur 17 patients au stade de fibrose, notait 5 décès liés à l'ABPA sur un suivi de 4,9 ans en moyenne et retrouvait un lien significatif avec le VEMS de départ, plus altéré (0,77 l en moyenne contre 1,33 l chez les survivants).

Sur les 20 dossiers que nous avons étudiés, nous ne notions aucun décès durant la période d'étude et sur les 3 décès survenus au décours, seuls 2 étaient imputables à l'ABPA (une hémoptysie, patient 14 et des complications de la corticothérapie au long cours, patient 17). Chez le patient 14, porteur d'une fibrose préexistante, le VEMS initial avant traitement était de 0,33 l, bien inférieur aux autres patients.

Par ailleurs, aucune étude à notre connaissance ne mentionne de décès par asthme aigu grave dans l'ABPA. Dans la littérature, nous n'avons relevé qu'un cas de détresse respiratoire liée à une ABPA, menaçant le pronostic vital, chez un enfant porteur de mucoviscidose [65].

L'ABPA, malgré des exacerbations répétées, n'engage pas le pronostic vital à court ou moyen terme. L'étude de Maurellet en 2000 sur 14 patients aboutissait à la même conclusion [37]. En revanche, l'impact de l'ABPA sur l'espérance de vie n'est pas connu.

1.1.2. Hémoptysies :

Notre étude montre que les hémoptysies restent fréquentes. Elles sont à relier aux phénomènes de remodelage de la paroi bronchique [28] et aux surinfections. Peu d'études précisent cette donnée, mais Seaton en notait 3 sur 5 patients, Kumar 5 sur 18 [43, 61]. Dans notre série 7 patients ont présenté des hémoptysies de faible à moyenne abondance. Elles survenaient lors d'exacerbations de l'ABPA ou de surinfections bronchiques bactériennes et cédaient avec le traitement du facteur déclenchant.

L'emploi de l'itraconazole ne semble pas avoir influencé la fréquence de ces hémoptysies, proche de celle de la littérature.

	Safirstein, 1973⁽⁴⁶⁾	Nichols, 1979⁽³⁶⁾	Patterson, 1982⁽¹⁾	Patterson, 1986⁽⁴²⁾	Patterson, 1987⁽⁶⁴⁾	Seaton, 1994⁽⁶¹⁾	Kumar, 2003⁽⁴³⁾	Notre série 2006
Nb patients	50	23	35	84	8	5	18	20
Durée suivi	Moy 5 ans	Moy 3,6 ans (4 mois-14,8 ans)	Moy 5 ans	1 à 8 ans	Moy 10,2 ans	Moy 21 ans	2 ans	1 groupe 5 ans 1 groupe 10 ans
Etude : nature	Rétrospective	Prospective	Rétrospective	?	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective
Age	24-68 ans	Moy 37,9 ans	10-65 ans	?	?	52 ans	12 à 54 ans	Moy 51 ans à T0
DDB	?	100%	100%	100%	?	100%	12 sur 18	100%
Corticodépendants	?	?	19	38	100% (critère d'inclusion)	0	?	3 en fin d'étude
Fibroses	?	?	12	24	0	0	?	2
Décès liés ABPA	0	?	3	5	0	0	?	0
Exacerbations par patient	?	?	?	?	?	< 1/an (70 au total)	?	0,47/an
Hospitalisations	2	?	?	?	?	?	?	6
Hémoptysies	4	?	?	?	?	3	5	7
Données EFR (moy)	En fin d'étude : VEMS 72-58- 56% ⁽¹⁾ CVF 94-80- 79% ⁽¹⁾ DLCO 98-95- 81% ⁽¹⁾	En début d'étude : VEMS 76% CVF 96% Stables en fin d'étude (pas de chiffres)	?	?	En fin d'étude (5 sur 8) : VEMS 76% CVF 87%	En fin d'étude : VEMS 83% CVF 96%	Pas de chiffres (normal/modéré/sévère)	<u>A 5 ans (10 sur 20) :</u> VEMS 59,8% → 61,9% CV 2,95l → 2,92l <u>A 10 ans (7 sur 10)</u> 53% → 52% 2,73l → 2,63l
Retentissement professionnel	20 patients	?	?	?	0	0	?	7 patients
	Pas d'itraconazole dans la prise en charge							Au moins 1 cure d'itraconazole

(1) résultats de plusieurs groupes différents dans l'étude

Tableau 30. Principales études de suivi à moyen et long terme de patients ABPA sans mucoviscidose.

1.1.3. Surinfections bactériennes broncho-pulmonaires :

Leur fréquence est difficile à évaluer, compliquant plus souvent les stades évolués [46].

1.1.4. Bronchectasies :

La plupart des études dans la littérature comportaient 100% de patients avec bronchectasies (critère de diagnostic) [1, 36, 42, 61], sauf pour les publications les plus récentes incluant des ABPA-S [43]. Seul Seaton [61] précisait leur évolutivité, interprétable chez 2 patients sur 5, avec 1 cas de stabilité et 1 cas d'aggravation, sur 18 ans de suivi. L'étude rétrospective des radiographies montrait que les bronchectasies étaient présentes dans les territoires ayant subi des infiltrats lors d'exacerbations. Aucune étude actuellement n'a prouvé que les traitements par corticoïdes ou itraconazole prévenaient le développement des DDB au long cours.

Dans notre étude, les bronchectasies apparaissaient stables dans le groupe « 5 ans » (5 sur 6 évaluables), mais montraient une aggravation dans le groupe « 10 ans » (6 sur 7 évaluables).

Ces cas d'aggravation ne semblent pas corrélés avec la fréquence des exacerbations ; chez les patients 14 et 17 notamment, la fréquence des exacerbations était de 0 et 0,1/an respectivement.

Pour les 4 patients qui présentaient des bronchectasies préexistantes à l'ABPA, 2 sont restés stables à 5 ans (patients 3 et 10) et 2 se sont aggravés à 10 ans (patients 13 et 19).

Ces bronchectasies sont probablement dues à une inflammation broncho-pulmonaire localisée, intense et prolongée. Il est possible qu'elles aient été favorisées par une mauvaise observance thérapeutique (patients 8 et 18), par un retard diagnostique, voire par des exacerbations infra-cliniques. Il pourrait également s'agir, pour l'itraconazole dont on connaît la variabilité d'absorption, de sous-dosages. Les quelques dosages d'itraconazolémie que nous avons relevés ne nous permettaient pas d'appuyer cette hypothèse : sur les 7 cas d'aggravation des bronchectasies, seul un dosage d'itraconazolémie était disponible (patient 15) et se situait dans la fourchette thérapeutique.

La différence entre les deux groupes était peut-être due à une différence de sévérité initiale, à un temps d'observation plus long dans le groupe « 10 ans » et à une meilleure prise en charge dans le groupe le plus récent (groupe « 5 ans »).

Pour pallier à ces aggravations, la précocité thérapeutique paraît primordiale et pourrait être améliorée par l'éducation du patient dès le diagnostic d'ABPA et le dosage de marqueurs précoces d'exacerbation (cf §2). Le traitement doit être débuté à dose suffisante et les dosages d'itraconazolémie régulièrement contrôlés. Il convient également de s'assurer régulièrement de l'observance thérapeutique.

1.1.5. Fibrose et insuffisance respiratoire chronique :

Patterson en 1982 [1] notait 12 cas de fibrose chez 35 patients. Les études récentes font état d'un moindre nombre de fibroses, explicable par le diagnostic et le traitement plus précoces du fait d'une meilleure connaissance de la maladie.

Dans notre suivi à 5 et 10 ans, nous n'avons pas constaté de développement de fibrose.

Sur les 2 cas mentionnés au tableau 30, l'un préexistait au diagnostic d'ABPA (fibrose post-radiothérapie ayant favorisé une aspergillose complexe, patient 14), pour l'autre nous n'avions pas de cliché initial (fibrose localisée kystique à 10 ans, patient 20).

Parmi les 20 patients, il n'y a pas eu d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique.

1.2. Evolution de l'état général :

1.2.1. Le BMI :

Ce paramètre n'était pas mentionné dans les études de suivi au long cours.

Le BMI restait stable dans nos 2 groupes, avec une moyenne supérieure à 20, ce qui peut traduire une stabilité de l'état nutritionnel au cours de cette évolution.

Ces données sont importantes, car on sait que la dénutrition est un facteur de mauvais pronostic chez l'insuffisant respiratoire. Le BMI n'est cependant qu'un marqueur indirect, et imparfait, de l'état nutritionnel.

1.2.2. Perturbations professionnelles :

Le retentissement professionnel de l'ABPA apparaît important dans notre étude.

La fréquence des exacerbations et les troubles fonctionnels respiratoires sont les deux facteurs que l'on peut incriminer. Sur les 7 patients concernés, 4 (patients 5, 11, 13, 19) présentaient en effet une moyenne d'exacerbations annuelle supérieure à 0,5. Les trois autres (patients 4, 15, 17) avaient une altération du VEMS, compris entre 50 et 80% de la théorique.

Peu d'études évaluent la qualité de vie dans l'ABPA.

Stevens et al [57] ont utilisé le questionnaire SF 36 pour l'évaluation de la qualité de vie à 16 semaines dans leur étude évaluant l'itraconazole contre placebo : ils n'observaient pas de différence significative du score global. Seul le score de « vitalité » était significativement plus altéré dans le groupe « itraconazole », attribué à une asthénie secondaire au traitement. Cette étude considérait une courte période, chez des patients sous corticoïdes. Nous n'avons pas relevé dans la littérature de mesure objective de la qualité de vie dans l'ABPA sur le long terme.

1.3. Evolution fonctionnelle respiratoire :

Les données fonctionnelles respiratoires sont difficiles à comparer avec la littérature.

Dans l'étude de Safirstein les patients étaient subdivisés rétrospectivement en 3 groupes recevant différents traitements [46].

D'autres comme Kumar ne donnaient pas les valeurs chiffrées, mais une appréciation de la gravité du syndrome obstructif [43].

Seule l'étude de Skov permettait de comparer les chiffres de début et fin d'étude [53], sur une durée de 4 ans, mais elle concernait l'ABPA sur mucoviscidose. Chez les patients traités par itraconazole seul (n=12), le VEMS passait de 1,91 l à 2,6 l (p=0,36), alors que dans le groupe itraconazole plus corticoïdes (n=9) il passait de 1,67 l à 2,57 l (p=0,02). Dans cette étude, il n'était pas précisé si le VEMS initial était mesuré en état stable ou au cours d'une exacerbation.

L'étude de Seaton [61] présentait les graphes évolutifs des patients, montrant une stabilité du VEMS et de la CV, par rapport à l'état de base, sur en moyenne 21 ans d'observation.

Nous notons des valeurs initiales de VEMS plus altérées que dans la littérature (61,8%, annexe 3, pour 70-80% dans la littérature). Cela peut s'expliquer par le manque de données initiales, en état stable, pour 5 patients, alors que pour 4 de ces patients, au cours du suivi, les VEMS étaient de 72 à 121 %.

Nous avons pu mettre en évidence une stabilité du VEMS, pour les patients dont les calculs étaient possibles, sur un suivi de 5 à 10 ans. Ces données sur la stabilité des paramètres respiratoires rejoignent les conclusions de Nichols et al [36].

Seul, le patient 18 montrait une aggravation à 10 ans (VEMS -17%), visualisée sur le graphique 24, peut-être favorisée par l'absence de suivi pneumologique durant 7 ans.

1.4. Impact des traitements :

1.4.1. Schémas thérapeutiques :

Dans notre étude, l'itraconazole en monothérapie paraît supérieur à la corticothérapie, en terme d'efficacité sur les marqueurs d'exacerbation. L'association corticoïdes et itraconazole semble plus efficace que les monothérapies (tableau 24), mais nous ne pouvons pas conclure sur ce nombre de patients. Le cas du patient 16, chez qui nous avons pu comparer 4 ans d'exacerbations traitées par corticothérapie seule et 10 ans par bithérapie, démontre le bénéfice apporté par l'itraconazole, à la fois sur les paramètres fonctionnels respiratoires et biologiques (graphique 21, tableaux 25 et 26).

Les résultats de la littérature portaient sur des durées maximales d'un an (cf page 28). Le plus souvent, il s'agissait de patients initialement traités par corticoïdes, chez qui l'itraconazole permettait une amélioration clinique et une réduction voire l'arrêt de la corticothérapie. Ces patients étaient parfois considérés comme corticodépendants comme dans l'étude de Stevens [57]. En fait, la définition de la corticodépendance pour cet auteur, considérée à partir de 15 jours de traitement, était différente de la nôtre (6 mois).

Il n'existe que 2 études randomisées, celle de Stevens et celle de Wark [57, 58], la randomisation portant sur 16 semaines. Wark comparait l'itraconazole contre placebo chez 29 patients, en état stable au début de l'étude, dont 10 étaient sous corticoïdes au long cours. Il démontrait une régression de l'inflammation bronchique et systémique et une diminution du nombre d'exacerbations sous itraconazole. Cela souligne l'intérêt potentiel de l'itraconazole au long cours. Stevens comparait l'itraconazole contre placebo chez 55 patients sous corticoïdes oraux depuis au moins 15 jours, avec IgE totales supérieures à 400 U/ml (critères d'inclusion) et dont 12 présentaient des infiltrats radiologiques à l'entrée dans l'étude. Il concluait que l'itraconazole en traitement adjuvant permettait une amélioration clinique significative chez des patients corticodépendants. Au vu des critères d'inclusion, on peut se demander s'il ne s'agissait pas de patients en cours d'exacerbation.

L'étude rétrospective de Salez [52] comparait 2 ans de prise en charge des exacerbations par corticothérapie seule, et 1 an avec adjonction d'itraconazole. Elle montrait une diminution significative des exacerbations, des paramètres biologiques et une amélioration significative des paramètres respiratoires.

Peu de cas ont été publiés sur le traitement des exacerbations par itraconazole seul. Sur les 6 cas de Denning [2], 2 n'étaient pas sous corticoïdes. Dans l'étude de Germaud [3], 6 patients sur 12 recevaient l'itraconazole en monothérapie et tous ont présenté une amélioration clinique, radiologique et biologique. Nikaïdo [51] rapportait 1 cas d'exacerbation traitée efficacement avec itraconazole, la patiente étant corticophobe. Sur les 14 cas de Salez, seuls 2 ne recevaient pas de corticoïdes. L'étude randomisée de Wark comportait 19 patients sous itraconazole seul, mais celui-ci était introduit en état stable.

Dans le cadre de la mucoviscidose, Skov et al [53] notaient que l'amélioration du VEMS et de la CV à 4 ans n'était significative que dans le sous-groupe traité par l'association itraconazole et corticoïdes oraux.

Maurellet, dans sa thèse sur la place de l'itraconazole dans l'ABPA [37], relevait de meilleurs résultats avec l'itraconazole seul qu'avec la corticothérapie seule, en terme d'amélioration

radiologique et sérologique aspergillaire. L'association corticoïde et itraconazole donnait des résultats proches de ceux obtenus avec l'itraconazole seul. Il notait aussi que l'association corticoïde et itraconazole permettait d'obtenir des rémissions plus prolongées (26 mois en moyenne contre 15 mois avec l'itraconazole seul et 15,9 mois avec les corticoïdes seuls). Comme dans notre série, le faible effectif et le caractère rétrospectif ne permettaient pas de conclusion statistique.

1.4.2. Corticodépendance :

Nous en avons relevé 3 sur 20 en fin d'étude. Le nombre de patients corticodépendants était beaucoup plus important dans les études antérieures. Cela soulève plusieurs hypothèses :

- l'itraconazole a-t-il permis une épargne en corticoïdes au long cours ?
- les corticoïdes inhalés actuels, plus puissants, ont-ils permis une épargne en corticoïdes systémiques ?
- les praticiens ont-ils plus le souci d'éviter la corticothérapie prolongée ?
- le diagnostic et le traitement sont-ils plus précoces qu'autrefois et cela influe-t-il sur le contrôle de la maladie ?

Tous ces facteurs se conjuguent probablement.

On remarque dans notre série que, malgré l'utilisation de l'itraconazole dès le diagnostic d'ABPA, 2 patients sont devenus corticodépendants. Ainsi l'itraconazole en traitement adjuvant permet peut-être au long cours de diminuer le risque de corticodépendance, mais ne le supprime pas.

1.5. Evolution des exacerbations :

Seul Seaton [61] précisait la fréquence des exacerbations, qui était inférieure à 1/an. Nous avons retrouvé, pour les groupes « 5 ans » et « 10 ans », des fréquences respectives de 0,46 et 0,49/an.

Nous avons constaté la persistance d'exacerbations plusieurs années après la première cure d'itraconazole, qui ne semble pas protéger à long terme des récives.

Il paraît raisonnable de poursuivre le suivi à long terme de tout patient ABPA, même en rémission prolongée.

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre la fréquence des exacerbations et la coexistence d'une pathologie sinusienne. Aucune étude à notre connaissance ne mentionne cette relation. Il s'agissait le plus souvent de sinusite maxillaire chronique. Aucune de ces atteintes n'a été documentée comme sinusite aspergillaire allergique. Néanmoins, on peut se demander si une prise en charge systématique et précoce en ORL ne permettrait pas un meilleur contrôle de l'ABPA. Cette hypothèse se base sur l'exemple de la relation entre rhinite et asthme, soulignée par l'initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [66]. Des parentés histologiques existent entre la muqueuse nasale et la muqueuse bronchique. De plus, les mêmes cellules inflammatoires sont retrouvées dans l'asthme et la rhinite. Il a été montré que le traitement de la rhinite allergique chez les patients asthmatiques réduisait la sévérité de leur asthme [67, 68].

2. EFFETS INDESIRABLES ET RISQUES MICROBIOLOGIQUES LIES A L'UTILISATION CHRONIQUE DE L'ITRACONAZOLE :

2.1. Effets indésirables à long terme :

Les effets indésirables sont mineurs et peu fréquents aux doses ≤ 400 mg/j, y compris lors de traitements prolongés et pour des doses cumulées importantes, de l'ordre de plusieurs centaines de grammes.

C'est ce que concluaient Tucker et al [69], suite à l'étude de 189 patients ayant reçu 50 à 400 mg/j d'itraconazole durant en moyenne 5 mois (extrêmes 1 jour à 42 mois). Il s'agissait de mycoses chroniques diverses (coccidiomycoses, cryptococcoses, aspergillooses,...). 39% d'effets indésirables ont été observés, amenant dans seulement 4% des cas à l'interruption du traitement. Aucun accident sévère n'était noté, aucun décès imputable au traitement.

Le tableau 31 résume les principaux effets indésirables relevés et leur fréquence.

Effets indésirables	Pourcentage de cas observés
Nausées, vomissements, diarrhées	12 %
Perturbations biologiques hépatiques	10 %
Hypokaliémie	9 %
Rash	2 %
Œdème	1 %

Tableau 31. D'après Tucker et al. [69]

Dans une autre étude, portant sur 137 patients traités de 11 à 780 jours par 50-400 mg/j, De Beule et al en 1988 [56] relevaient 17,7% d'effets indésirables, en majorité digestifs, non sévères.

Nos chiffres sur un petit groupe sont différents, mais la conclusion globale quant à l'innocuité de l'itraconazole à dose ≤ 400 mg/j reste la même.

Pour des doses supérieures, l'étude de Sharkey et al [49] a montré une plus forte proportion d'effets indésirables. Sur leurs 8 patients recevant 600 mg/j d'itraconazole en moyenne 5,5 mois, pour des mycoses systémiques diverses, 7 ont présenté des effets secondaires. Ils étaient plus sévères : 1 cas d'hypokaliémie, 1 cas de rhabdomyolyse, 1 cas d'insuffisance surrénalienne. L'article ne mentionnait pas de corticothérapie associée. Après diminution de la posologie d'itraconazole à 400 mg/j, l'insuffisance surrénalienne a régressé. L'hypothèse des auteurs était que l'itraconazole à fortes doses interagissait directement avec les enzymes de la synthèse du cortisol.

En deçà de 400 mg/j l'itraconazole ne perturbe pas l'axe corticotrope [69]. Associé à certains corticostéroïdes inhalés, plusieurs cas d'insuffisance surrénalienne ont été décrits, essentiellement avec le budésonide et la fluticasone [70, 71]. Avec le budésonide, Skov et al relevaient une freination de la production d'ACTH et une baisse de la réponse périphérique au Synacthène® [70]. Les auteurs supposaient la coexistence d'une inhibition du métabolisme hépatique du budésonide et d'une inhibition directe de la stéroïdogénèse. Cette

inhibition directe pouvait être liée aux doses élevées d'itraconazole dans leur étude (400-600 mg/j).

Concernant les corticoïdes systémiques, quelques cas d'augmentation du taux sérique de la méthylprednisolone ont été décrits [70].

Dans notre série les dosages de cortisolémie n'étaient pas réalisés de façon systématique. Aucun cas d'insuffisance surrénalienne imputable à l'itraconazole n'a été noté, alors que des corticoïdes inhalés étaient co-prescrits pour le contrôle de l'asthme et des corticoïdes systémiques fréquemment associés lors des exacerbations.

Les études précisant la dose cumulée d'itraconazole reçue sont peu nombreuses. Dans notre série, nous avons relevé des doses cumulées allant jusqu'à 500g. Skov et al [70] ont rapporté des doses allant jusqu'à 788g, mais leur travail portait sur les effets secondaires surrénaliens.

Dans une autre publication de Skov [53], 21 patients avec ABPA et mucoviscidose ont été suivis durant 5 ans, certains recevant l'itraconazole en continu durant ces 5 ans (n = 7). Il n'était pas observé d'effet secondaire grave. Les perturbations hépatiques se limitaient à une augmentation modérée des ALAT (< 5 fois la normale).

Il faut rappeler l'effet inotrope négatif de l'itraconazole, dans les premiers mois, pouvant être responsable d'insuffisances cardiaques aiguës chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires [48].

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes, pouvant contre-indiquer le traitement ou nécessiter des ajustements thérapeutiques. Elles doivent être recherchées systématiquement avant la prescription.

2.2. Les risques microbiologiques :

La sélection d'*Aspergillus* résistants à l'itraconazole a été prouvée *in vitro* : Da Silva Ferreira et son équipe ont montré récemment que ces mutants apparaissent rapidement et présentaient un haut niveau de résistance à l'itraconazole [72].

Ils ont créé 8 colonies filles à partir d'une même colonie mère, et réalisé ensuite 10 transferts pour chacune, 4 colonies recevant de l'itraconazole à concentration sub-inhibitrice dans leur milieu de culture.

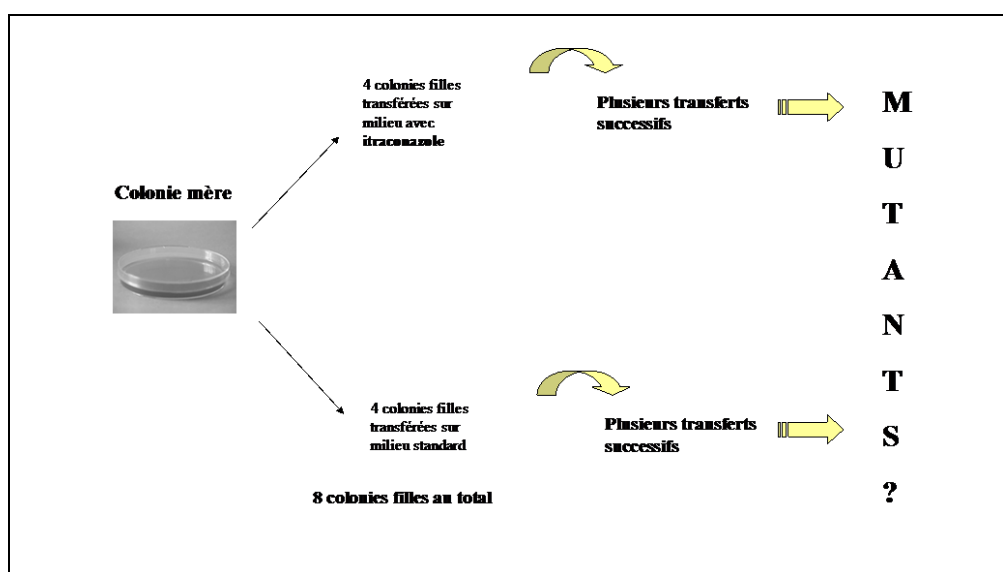


Image 7. Schéma de l'étude de Da Silva Ferreira et al.

2 colonies sur les 4 cultivées avec itraconazole ont vu apparaître des mutants résistants et ceci dès le 5^{ème} transfert. Aucun mutant n'a été observé dans les 4 colonies cultivées sans itraconazole.

Les mécanismes de résistance identifiés étaient variés : mutations des gènes CYP51 (codant pour l'enzyme 14 α déméthylase, enzyme clé de la synthèse de l'ergostérol et cible de l'itraconazole), augmentation de l'expression de transporteurs d'efflux cellulaire de l'itraconazole.

Les résultats *in vivo* chez l'Homme restent plus controversés. En 2001, Dannaoui et al ont rapporté un cas d'acquisition de résistance à l'itraconazole après 5 mois de traitement pour un aspergillome [73]. Les descriptions cliniques associant résistance *in vitro* et échec thérapeutique sont rares dans la littérature. Denning et al [74], à partir de 2 patients avec aspergillose invasive, ont pu isoler 3 souches résistantes (CMI > 16 μ g/ml). L'une des 3 avait été isolée après 3 semaines d'amphotéricine B (patient n°1), les 2 autres à 9 et 10 mois de traitement par itraconazole (patient n°2). L'inoculation à des souris neutropéniques entraînait le décès chez 90% des souris non traitées, et 80 à 100% des souris recevant 25 mg/kg d'itraconazole. La majoration des doses d'itraconazole à 75 mg/kg n'augmentait la survie que pour 1 des 3 souches inoculées (80% de survie). Le patient porteur de cette souche a guéri sous itraconazole 400 mg/j, avec une itraconazolémie de contrôle optimale, à 6000 ng/ml. L'autre patient est décédé. Cette étude, portant sur 2 patients, montre une corrélation entre la résistance *in vitro* et l'évolution *in vivo*.

Les CMI aux antifongiques sont d'interprétation difficile : concernant *Aspergillus fumigatus* et l'itraconazole, aucun consensus n'existe entre les laboratoires et les valeurs critiques ne sont pas déterminées. Diekema et al [75] retrouvaient des CMI de 0,12 à 2 μ g/ml chez 448 souches aspergillaires, isolées sur 2 ans à partir de 20 centres hospitaliers américains et canadiens. 87,1% des souches étaient inhibées par une concentration d'itraconazole inférieure ou égale à 1 μ g/ml.

On peut se demander, dans le cadre de l'ABPA, si le traitement antifongique induit des mutations chez les souches présentes ou bien favorise la sélection de souches résistantes. La recrudescence des exacerbations d'ABPA en période automno-hivernale, déjà décrite [37, 61] suggère un rôle important de la contamination par de nouvelles souches exogènes. Chez des patients colonisés de façon chronique, il serait intéressant de déterminer par biologie moléculaire s'il s'agit toujours de la même souche d'*Aspergillus*.

Seulement deux dossiers dans notre étude permettaient de comparer l'évolution de la sensibilité à l'itraconazole en début et fin de suivi (tableaux 27 et 28).

Les résultats étaient contradictoires : stabilité pour le patient 15 (dont la dose cumulée d'itraconazole avoisinait les 100g), et baisse de sensibilité pour le patient 19, la CMI passant de 0,25 à 2 μ g/ml (la dose cumulée d'itraconazole n'était pas connue).

En revanche les cas 7, 11 et 18 montraient une CMI inférieure à 1 μ g/ml après plusieurs années de cures répétées.

Da Silva Ferreira souligne le risque d'émergence de mutants résistants lorsque l'itraconazolémie est inférieure à la CMI [72].

Il est donc nécessaire de vérifier l'itraconazolémie étant donnée la variabilité inter et intra individuelle et de surveiller les antifongigrammes lors de traitements répétés.

3. QU'APPORTE NOTRE ETUDE AU SUJET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES ?

L'enjeu :

Une fois le diagnostic posé et le traitement débuté, le clinicien doit disposer de marqueurs corrélés à l'activité de la maladie, lui permettant d'évaluer la réponse au traitement, puis de dépister précocément les exacerbations.

Les caractéristiques cliniques des exacerbations n'étant pas spécifiques, l'outil biologique est important, car il apporte des arguments pour différencier exacerbation d'ABPA et surinfection bactérienne de DDB, diagnostic différentiel fréquent.

Safirstein souligne en effet que « se baser sur les symptômes cliniques pour la décision de traiter n'est pas bien corrélé à l'activité de la maladie » [46].

Le marqueur biologique idéal devrait permettre :

- de diagnostiquer de façon fiable les exacerbations
- de pouvoir anticiper les signes radio-cliniques des exacerbations
- d'établir la réponse au traitement

Tout en étant :

- peu coûteux
- accessible dans tous les laboratoires
- de réalisation simple et rapide

Les marqueurs biologiques actuels :

Les IgE totales :

Le consensus actuel pour la détection des exacerbations consiste en la surveillance des IgE totales. L'étude de Ricketti et al en 1984 [62] a démontré l'intérêt de ces marqueurs pour le suivi de l'ABPA. Dans sa classification en 5 stades de l'ABPA, Patterson définit les exacerbations (stade 3) comme une réascension des IgE totales (au moins doublement) avec réapparition d'infiltrats pulmonaires à la radiographie, plus ou moins aggravation de l'asthme [1].

Toutes les études de suivi des patients ABPA montrent une corrélation entre la clinique et les IgE totales, contrairement aux IgE spécifiques dont le taux reste élevé, signant l'hypersensibilité de type I. L'hyperéosinophilie est plus inconstante [30].

Les recommandations du GERMOP en France associent toutefois la surveillance des IgE totales et de l'éosinophilie sanguine [63].

Denning et al en 1991 notaient que les IgE totales reflétaient la réponse au traitement (itraconazole) dans tous les cas, même si le taux de variation était variable d'un sujet à l'autre. Seul un patient voyait ses IgE spécifiques baisser avec l'amélioration clinique sous traitement [2]. Les études de Nepomuceno [34] et Germaud [3, 50] aboutissaient aux mêmes conclusions.

Lee et Greenberger [41] insistaient sur l'intérêt des IgE totales pour détecter les infiltrats pulmonaires asymptomatiques. Ils précisait, cependant, que les IgE totales n'aidaient pas pour l'ajustement du traitement corticoïde qui doit se baser sur les données radiologiques et cliniques.

Dans son étude randomisée, Stevens [57] a choisi des critères de réponse au traitement auxquels d'autres auteurs se sont référés [76]. Ils incluent une diminution d'au moins 25% du taux d'IgE totales.

D'après notre série, les IgE totales apparaissent comme un bon marqueur évolutif, pris en défaut chez quelques patients. Nous avons noté des cas atypiques. Les IgE totales sont restées très élevées chez les patients 7 et 15, même en dehors des exacerbations. Le patient 4 a présenté des pics d'IgE totales sans autre critère d'exacerbation. Au contraire, le patient 16 a négativé ses IgE totales sous itraconazole, de façon durable, ce que n'avait pas permis la corticothérapie seule. Il a pourtant présenté des exacerbations, authentifiées d'après les autres critères (clinique, précipitines, radiologie).

Nous pouvons émettre les hypothèses suivantes :

- existait-il d'autres causes d'hyper-IgE chez les patients 7 et 15 ? Y avait-il implication d'autres agents fongiques qu'*Aspergillus fumigatus* ?

- faut-il supposer l'existence de différents sous-types d'ABPA, certains avec prédominance de l'hypersensibilité de type I ?

- la persistance de la colonisation aspergillaire (favorisée par les DDB) et donc du contact antigénique, explique-t-elle le maintien d'un taux élevé d'IgE totales ?

Cela pourrait expliquer les cas 7 et 15, qui avaient une élévation chronique des IgE totales et des précipitines.

D'autres dossiers apparaissent contradictoires, avec parfois des IgE totales élevées mais des précipitines basses (patients 4, 11), parfois des IgE totales basses avec précipitines élevées (patients 14, 16). Il n'était pas possible de déterminer si *Aspergillus* était présent dans les expectorations, seulement lors des exacerbations, ou aussi lors des rémissions, les prélèvements étant réalisés en période d'exacerbation.

Des cas atypiques avaient déjà été décrits dans la littérature : Patterson [64] en 1987 notait des cas avec IgE totales restant élevées, malgré le contrôle de l'ABPA par la corticothérapie au long cours. D'après lui, la baisse des IgE totales aurait nécessité, dans ces cas, des doses de corticoïdes bien supérieures à celles prescrites.

Les précipitines anti-aspergillaires :

Les précipitines anti-aspergillaires, qui sont un critère de diagnostic, n'entrent pas dans les éléments de surveillance pour de nombreux auteurs.

Seul un article de pédiatrie de 1999 mentionnait par ordre décroissant les paramètres biologiques ayant un intérêt dans le suivi chez des patients atteints de mucoviscidose : modification de 2 arcs de précipitines, positivité ou non de l'arc catalasique, taux des IgE totales et enfin l'éosinophilie, les IgE spécifiques, les tests cutanés [12].

Dans notre série, l'étude des paramètres biologiques sous forme de graphiques montre bien l'intérêt de l'IEP dans les cas où les IgE totales ne sont pas informatives (patients 7, 15 et 16).

Il nous semble donc que les précipitines ont leur place dans le suivi sérologique au long cours des patients ABPA.

Pour interpréter une variation comme significative, il faut une élévation d'au moins 2 arcs ou d'un arc avec apparition de l'arc spécifique catalasique.

3.2.3. *Autres marqueurs biologiques :*

↳ L'hyperéosinophilie fait partie des critères d'exacerbation. Nous l'avons relevée dans 44 exacerbations sur 67, soulignant son intérêt, en association avec les autres marqueurs.

↳ La mesure des éosinophiles dans l'expectoration induite reste encore à l'étude et n'est pas employée en routine, même dans l'asthme. Cependant, l'étude de Wark [58] se basait sur ce dosage comme critère principal de réponse au traitement et montrait une diminution significative ($p < 0,01$, tableau 9, page 29).

Aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué l'intérêt de cette technique pour le suivi des patients. Cette méthode pourrait permettre un dépistage des exacerbations.

↳ De même, l'intérêt des prick-tests dans le suivi évolutif n'a pas été étudié.

↳ Dans notre expérience, la CRP s'élevait peu lors des exacerbations. Son intérêt pour distinguer surinfections bactériennes et exacerbation d'ABPA mérite d'être précisé.

3.3. *Le dosage des IgG spécifiques en ELISA :*

En France, ce test est peu utilisé, compte tenu de la faible performance des trousses actuellement commercialisées.

Dans son étude randomisée, Wark [58] employait un test ELISA pour le dosage des IgG spécifiques anti-aspergillaires (Genesis Diagnostics, Littleport, United Kingdom). La réponse au traitement s'accompagnait d'une diminution significative de ces IgG.

Au laboratoire de mycologie de l'UPRES EA 1155 Biocit, UFR de Pharmacie de Nantes, une trousse ELISA de détection des IgG anti-aspergillaires est à l'étude. Le mélange antigénique est composé de protéines aspergillaires d'origine somatique et métabolique, enrichies en catalase.

Une première évaluation a porté sur 141 sérums au total. La sensibilité a été évaluée sur 33 sérums de patients atteints d'aspergillose (ABPA, aspergillome, aspergillose pleurale) possédant au moins l'arc catalasique en IEP. La spécificité a été évaluée sur un échantillon de 71 sujets sains. La présence de réactions croisées a également été recherchée chez des patients atteints d'infections taxonomiquement proches ou de pathologies à l'origine de désordres immunologiques. Sur l'ensemble de l'étude, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négative et positive s'élevaient respectivement à 95,8%, 98,1%, 98,1% et 95,8%, indiquant que ce test pourrait contribuer efficacement au diagnostic de l'aspergillose de l'immunocompétent. Cette trousse a été évaluée dans 14 laboratoires de Parasitologie et Mycologie Médicale de CHU. Les résultats confirment ces premières données.

Une deuxième évaluation de cette trousse est en cours, dans le cadre d'une thèse [77] portant sur l'analyse rétrospective de 115 sérums de patients avec ABPA. Les résultats préliminaires semblent démontrer une bonne corrélation entre le taux d'IgG et les épisodes d'exacerbation. Il serait capital de pouvoir évaluer cette technique dans le cadre d'une étude prospective afin de comparer l'apport respectif des techniques sérologiques en tant que marqueurs d'exacerbation ou de régression de l'ABPA.

Par ailleurs, l'intérêt des antigènes recombinants dans le diagnostic des aspergilloses se concrétise : Sarfati et al [78] ont pu identifier 3 antigènes recombinants d'intérêt majeur : la ribonocléase (RNU), la catalase (CAT) et la dipeptidylpeptidase V (DPPV). Leur étude a concerné 3 centres (Toulouse, Grenoble, Strasbourg) et une autre étude multicentrique est en cours pour étayer ces données. Dans l'ABPA, le taux d'IgG dirigées contre la RNU et/ou la DPPV était significativement plus élevé que dans la population contrôle. De plus,

l'augmentation du titre de ces anticorps semblait le plus souvent associée à une exacerbation d'ABPA. Le taux d'anticorps ainsi détectés était corrélé aux résultats d'IEP.

4. PROJET D'ETUDE PROSPECTIVE :

4.1.Nécessité d'harmonisation de la prise en charge :

L'ABPA est une maladie rare, dont la prise en charge reste mal définie en terme de traitements et d'évolution. Toutefois, il paraît difficile de réaliser une étude multicentrique, randomisée, sur une durée supérieure à 3 ans, qui seule permettrait une évaluation statistique des résultats thérapeutiques et des marqueurs évolutifs de la maladie.

Nous souhaitons développer une prise en charge standardisée afin de mieux évaluer les stratégies. L'objectif est de réaliser une étude prospective de cohorte.

4.2.Proposition d'évaluation avant traitement :

Notre étude ayant montré que 40% de nos ABPA n'étaient pas asthmatiques connus, il nous semble intéressant de rechercher systématiquement les mutations les plus fréquentes du gène CFTR. Les résultats de l'étude de Marchand et al [19], montraient en effet 28,5% d'hétérozygotes chez les ABPA.

Par ailleurs, nos résultats sont également en faveur d'un bilan ORL.

Nous proposons la réalisation de ce bilan en hôpital de jour.

CLINIQUE	➤ Terrain : asthme, mucoviscidose, BPCO, tabagisme, autres ➤ Examen ORL systématique avec discussion de biopsies sinusiennes et étude mycologique. ➤ Evaluation de la charge thérapeutique en corticoïdes systémiques durant l'année passée ➤ Si asthme : score GINA (annexe 10) ➤ Noter le poids, la taille, le BMI ➤ Examen clinique thoracique ➤ Remplir le questionnaire de qualité de vie du St George's Hospital (annexe 11) ➤ Lister les traitements associés
TESTS CUTANES	➤ Prick-tests batterie standard, comportant <i>Aspergillus fumigatus</i> et les autres moisissures les plus fréquentes
BIOLOGIE	➤ Numération Formule Sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique ➤ IgE totales, IgE spécifiques aspergillaires, IgG spécifiques aspergillaires (ELISA), précipitines aspergillaires ➤ Test de la sueur, recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR ➤ Cortisolémie de 8h ➤ Examen d'expectorations en bactériologie et mycologie, avec réalisation d'un antifongigramme précisant la sensibilité à l'itraconazole ➤ Mesure des éosinophiles dans l'expectoration induite (pour l'avenir) ➤ Etude des IgE spécifiques des protéines recombinantes aspergillaires Asp f2, f4, f6 (pour l'avenir) ➤ Typage moléculaire des souches d'<i>Aspergillus</i> isolées (pour l'avenir)
EPREUVES FONCTIONNELLES	➤ EFR en pléthysmographie avec mesure de la TLCO, étude de la réversibilité sous β_2 mimétiques ➤ Test de marche de 6 minutes
RADIOLOGIE	➤ Radiographie de thorax ➤ TDM thoracique

Au cours de ce bilan en hôpital de jour sera initiée une éducation thérapeutique du patient, avec remise d'une information écrite sur la maladie, les traitements, les signes cliniques d'exacerbation (annexe 12).

4.3. Proposition de suivi :

CONSULTATION TOUS LES 4 MOIS (au moins au cours des 3 premières années)	➤ Examen clinique, poids, taille, BMI, ➤ Tolérance des traitements, contrôle de l'asthme ➤ Dosage IgE totales, précipitines, IgG spécifiques aspergillaires, éosinophilie, CRP ➤ Bilan hépatique et itraconazolémie si traitement par itraconazole ➤ Spirographie simple ➤ Radiographie de thorax ➤ Mesure des éosinophiles dans l'expectoration induite (pour l'avenir)
A COMPLETER 1 FOIS PAR AN PAR :	➤ Evaluation de la qualité de vie par le questionnaire du St George's Hospital ➤ Evaluation de la charge thérapeutique sur l'année, en corticoïdes systémiques et en itraconazole ➤ Tolérance des traitements, cortisolémie de 8h si corticothérapie orale ou inhalée ➤ Examen d'expectorations avec étude en bactériologie et mycologie, antifongigramme aspergillaire et si possible typage moléculaire des souches aspergillaires (pour l'avenir) ➤ EFR en pléthysmographie avec mesure de la TLCO ➤ Test de marche de 6 minutes
TOUS LES 5 ANS	➤ TDM thoracique ➤ Prick-test et IgE spécifiques

4.4. Gestion des exacerbations :

En cas d'exacerbation, réaliser le même bilan que tous les 4 mois, en y associant un examen d'expectorations (bactériologie et mycologie avec antifongigramme).
Réaliser une consultation de suivi à 1 mois avec clinique, radiographie de thorax, dosage des IgE totales, NFS et bilan hépatique (en cas de traitement par itraconazole).
En fin de traitement, répéter le même bilan qu'en début d'exacerbation.

Propositions de schémas thérapeutiques :

La stratégie thérapeutique optimale restant controversée, il s'agit d'harmoniser les pratiques afin de mieux évaluer les stratégies.

Avec l'aide des données de la littérature [16, 31], nous proposons 3 schémas, à l'appréciation du praticien :

- **Stratégie corticothérapie seule :** $\geq 0,5$ mg/kg/j durant 15-30 jours selon évolution clinique, puis 0,25 mg/kg/j pendant 2 mois, décroissance progressive sur 1 mois.
- **Stratégie itraconazole seul :** débuter à 5 mg/kg/j et doser l'itraconazolémie à 3 semaines, adapter si besoin la dose. Traitement initial 6 mois à 1 an (si persistance de la colonisation aspergillaire). Pour les récurrences, durée de traitement 6 mois, voire 1 an si patient connu pour des rechutes précoces et répétées à l'arrêt des traitements.
- **Stratégie « mixte » :** itraconazole idem, associé à une corticothérapie par prednisone initiale brève de 1 mg/kg/j durant 15 jours, 0,5 mg/kg/j durant 15 jours, suivie d'une décroissance sur 2 semaines.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de déterminer le devenir clinique, radiologique et fonctionnel à long terme des patients porteurs d'ABPA traités par itraconazole, mucoviscidose exclue.

Nous avons constaté une stabilité fonctionnelle respiratoire à 5 et 10 ans, une stabilité du BMI, ainsi que l'absence de développement de fibrose sous traitement.

Par rapport à la littérature, les patients requéraient moins de corticoïdes systémiques.

La coexistence d'une pathologie sinusienne a pu être identifiée comme un facteur de risque d'exacerbations ($p=0,03$), soulignant l'étroite relation entre voies aériennes supérieures et inférieures. Cette donnée demande à être confirmée sur un plus grand effectif, mais amène déjà à s'interroger sur l'impact potentiel d'une prise en charge ORL précoce et systématique.

L'association corticoïdes oraux et itraconazole semblait plus efficace que les monothérapies.

Malgré des doses cumulées importantes d'itraconazole et l'association fréquente aux corticoïdes oraux ou inhalés, seuls des effets indésirables mineurs ont été observés. Aucun cas d'insuffisance surrénalienne imputable à l'itraconazole, ni de résistance fongique, n'a été mis en évidence.

Cette étude précisait aussi les limites des IgE totales comme marqueurs d'exacerbation. Le dosage des IgG spécifiques en ELISA nous a semblé prometteur ; sa place dans le suivi mérite d'être étudiée en prospectif.

Nos conclusions étaient limitées par le caractère rétrospectif de l'étude, avec des données souvent parcellaires. Ce constat nous a portés à élaborer un projet d'harmonisation des pratiques sur Nantes, ayant pour objectif de mener une enquête prospective de cohorte.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Patterson R, Greenberger PA, Robert C, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis : staging as an aid to management. Ann Int Med 1982 ; 96 : 286-291.
2. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston N, Stevens DA. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. Chest 1991 ; 100 : 813-819.
3. Germaud P, Tuchais E, Canfrère I, De Lajartre M, Chailleux E, Delobel M. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. Am Rev Respir Dis 1992 ; 145 : A736.
4. Pacheco A, Martin JA, Cuevas M. Serologic response to itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1993 ; 103 : 980-981.
5. Marcq M, Germaud P, Cellerin L, Sagan C, Chailleux E. Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 1162-1166.
6. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis : a review and a report of eight new cases. Thorax 1952 ; 7 : 317-333.
7. Pepys A. Hypersensitivity diseases of the lung due to fungi and organic dusts. New York : Karger, 1969. (Monographs in allergy)
8. Mearns M, Young W, Batten J. Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. Thorax 1965 ; 20 : 385-392.
9. Patterson R, Roberts M. IgE and IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* in sera of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Arch Allergy 1974 ; 46 : 150-160.
10. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, Greenberger PA, Fink JN. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1990 ; 142 : 1200-1205.
11. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKienzie SG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J 2000 ; 16 : 464-471.
12. Brémont F, Rittié JL, Rancé F, Juchet A, Recco P, Linas MD, Dutau G. Aspergillose bronchopulmonaire allergique chez l'enfant. Arch Pédiatr 1999 ; 6 (Suppl1) : 87-93.
13. Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. J Lab Clin Med 1991 ; 117 : 138-142.
14. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. Chest 2005 ; 127 : 1252-1259.
15. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic : a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. Chest 2000 ; 118 : 66-72.
16. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2005 ; 60 : 1004-1013.
17. Les moisissures d'intérêt médical. Avril 2002, n°25. Ed Bioforma, 159 p. (Collection Cahiers de Formation Biologie Médicale).

18. Badillet G, De Bièvre C, Gueho E. Champignons contaminants des cultures, champignons opportunistes – Atlas clinique et biologique - Tome II. Paris : Varia, 1987, 228 p.
19. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunois L, Brancalone P, Rahier JF, Vandenplas O. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2001 ; 119 : 762-767.
20. Cockrill BA, Hales CA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Annu Rev Med 1999 ; 50 : 303-316.
21. Fitzsimons EJ, Aris R, Patterson R. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in the posttransplant lungs of a cystic fibrosis patient. Chest 1997 ; 112 : 281-282.
22. Svirshchevskaya RV, Kurup VP. Immunotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis : a clinical and experimental approach. Front Biosci 2003 ; 8 : s92-101.
23. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999 ; 12(2) : 310-350.
24. Chauhan BC, Santiago L, Kirschmann DA, Hauptfeld V, Knutsen AP, Hutcheson PS, Woulfe SL, Slavin RG, Schwartz HJ, Bellone CJ. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Immunol 1997 ; 159 : 4072-4076.
25. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and evidence-based review of azoles in treatment. Respir Med 2004 ; 98 : 915-923.
26. Salez F, Brichet A, Duquenoy D, Tonnel AB. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique : un modèle d'intrication infection et allergie. Rev Fr Allergol 1998 ; 38(4) : 333-337.
27. Murali PS, Kurup VP, Bansal NK, Fink JN, Greenberger PA. IgE down regulation and cytokine induction by *Aspergillus* antigens in human allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Lab Clin Med 1998 ; 131 : 228-235.
28. Kauffman HF. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and airway remodeling. Front Biosci 2003 ; 8 : e190-196.
29. Wark PAB, Saltos N, Simpson J, Slater S, Hensley MJ, Gibson PG. Induced sputum eosinophils and neutrophils and bronchiectasis severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Eur Respir J 2000 ; 16 : 1095-1101.
30. Greenberger PA. Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Front Biosci 2003 ; 8 : s119-127.
31. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002 ; 110 : 685-692.
32. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977 ; 86 : 405-414.
33. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G and participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of the art : Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003 ; 37 (Suppl 3) : S225-S264.
34. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis : role of atopy and response to itraconazole. Chest 1999 ; 115 : 364-370.
35. Braun JJ, Pauli G, de Blay F. Sinusite fongique allergique et aspergillose bronchopulmonaire allergique : association fortuite ou entité nosologique rhinobronchique ? Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 405-411.

36. Nichols D, Dopico GA, Braun S, Imbeau S, Peters ME, Rankin J. Acute and chronic pulmonary function changes in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1979 ; 67 : 631-637.
37. Maurellet E. Place de l'itraconazole dans le traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique d'après notre expérience. Th : Pharma : Nantes : 2000, 194 p.
38. Banerjee B, Kurup VP. Molecular biology of *Aspergillus* allergens. *Front Biosci* 2003 ; 8 : s128-139.
39. Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, Pittman S, Salinas-Madrigal L, Tsai CC, Gleich GL. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 718-725.
40. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis : an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 924-928.
41. Lee TM, Greenberger PA, Patterson R, Roberts M, Liotta JL. Stage V (fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis : review of 17 cases followed from diagnosis. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 319-323.
42. Patterson R, Greenberger PA, Halwig M, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 916-918.
43. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis. A clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003 ; 124 : 890-892.
44. Germaud P, Renaudin K, Danner I, Morin O, De Lajartre AY. Aspergilloses bronchopulmonaires : les nouveaux enjeux. *Rev Mal Respir* 2001 ; 18(3) : 257-66.
45. Chiu AM. The treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Biosci* 2003 ; 8 : s243-245.
46. Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, Tai EHC, Pepys J. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1973 ; 108 : 450-459.
47. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycoses. *Chest* 1996 ; 110 : 525-532.
48. Dictionnaire VIDAL, disponible sur www.vidalpro.net/
49. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, Hardin TC, Fetchick RJ, Graybill JR. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35(4) : 707-713.
50. Germaud P, Tuchais E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with itraconazole. *Chest* 1995 ; 107 (3) : 883.
51. Nikaido Y, Nagata N, Yamamoto T, Yoshii C, Ohmori H, Kido M. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with itraconazole. *Respir Med* 1998 ; 92 : 118-124.
52. Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999 ; 116 : 1665-1668.
53. Skov M, Hoiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* 2002 ; 57 : 723-728.

54. Lebeau B, Pelloux H, Pinel C, Michallet M, Goût JP, Pison C, Delormas P, Bru JP, Brion JP, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Itraconazole in the treatment of aspergillosis : a study of 16 cases. *Mycoses* 1994 ; 37 : 171-179.
55. Mannes GPM, Van Der Heide S, Van Aalderen WMC, Gerritsen J. Itraconazole and allergic bronchopulmonary aspergillosis in twin brothers with cystic fibrosis. *Lancet* 1993 ; 341 : 492.
56. De Beule K, De Doncker P, Cauwenbergh G, Koster M, Legendre R, Blatchford N, Daunas J, Chwetzoff E. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole : clinical results of an open international study (1982-1987). *Mycoses* 1988 ; 31 : 476-485.
57. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 756-762.
58. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis : a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 952-957.
59. Wark PAB, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 2 : CD001108.
60. Disponible sur www.ginasthma.com
61. Seaton A, Seaton RA, Wightman AJA. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids : a fifteen-year follow-up. *QJ Med* 1994 ; 87 : 529-537.
62. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 68-71.
63. Dietemann A, Tonnel AB, Godard P, Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). *Références pratiques actuelles* (2002).
Disponible sur : <http://www.germop.univ-lyon1.fr>
64. Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, Liotta JL, O'Neill EA, Roberts M, Sommers H. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 663-668.
65. Skowronski E, Fitzgerald DA. Life-threatening allergic bronchopulmonary aspergillosis in a well child with cystic fibrosis. *MJA* 2005 ; 182 (9) : 482-483.
66. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 (suppl 5) : S147-334.
67. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003 ; 58 : 691-706.
68. Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 2006 ; 368 : 711-713.
69. Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 26 : 561-566.
70. Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 127-133.
71. Parmar JS, Howell T, Kelly J, Bilton D. Profound adrenal suppression secondary to treatment with low dose inhaled steroids and itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 2002 ; 57 : 749-750.

72. Da Silva Ferreira ME, Capellaro JL, Dos Reis Marques E, Malavazi I, Perlin D, Park S, Anderson JB, Colombo AL, Arthington-Skaggs BA, Goldman MH, Goldman G. In vitro evolution of itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus* involves multiple mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 (11) : 4405-4413.
73. Dannaoui E, Borel E, Monier MF, Piens MA, Picot S, Persat F. Acquired itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 333-340.
74. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, Warnock DW, Kelly SL. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41(6) : 1364-1368.
75. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microb* 2003 ; 41(8) : 3623-3626.
76. Garcia G, Humbert M. Traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004 ; 44 : 89-91.
77. Robert JP. Th : Pharma : Nantes : 2006, en cours.
78. Sarfati J, Monod M, Recco P, Sulahian A, Pinel C, Candolfi E, Fontaine T, Debeaupuis JP, Tabouret M, Latgé JP. Recombinant antigens as diagnostic markers for aspergillosis. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2006 ; 55 (4) : 279-291.
79. Questionnaire respiratoire du St Georges's Hospital, Adaptation Française – CHU Nancy, disponible sur www.splf.org
80. Germaud P. « *Aspergillus* » et système respiratoire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0925, 2005.

ANNEXES :

ANNEXE 1 : évolution du BMI (kg/m²) sur la période étudiée.

PATIENT	T0	T5	Différence
1	23,6	21	-2,6
2	27,3	26,1	-1,2
3	23,4	23,5	0,1
4	23,1	23,7	0,6
5	nd	nd	nd
6	25,5	24	-1,5
7	24,8	28,2	3,4
8	20	19,2	-0,8
9	nd	18,6	nd
10	nd	nd	nd
Moyenne			-0,28
Evolution du BMI, groupe "5 ans"			

PATIENT	T0	T10	Différence
11	22	20,6	-1,4
12	16	20,7	4,7
13	24,5	25,3	0,8
14	18,1	17,9	-0,2
15	24	28,3	4,3
16	17	20,3	3,3
17	nd	27,1	nd
18	20,2	19,5	-0,7
19	22	22	0
20	nd	15,2	nd
Moyenne			+1,35
Evolution du BMI, groupe "10 ans"			

ANNEXE 2 : études statistiques

Comparaison des 2 groupes lors de l'introduction d'itraconazole :

Variable	Ensemble	Groupe suivi 5 ans	Groupe suivi 10 ans	p
Nombre	20	10	10	
Age	51,2 ± 16,6	57 ± 19,754	45,5 ± 10,835	NS
Sexe (H/F)	8/12	2/8	6/4	NS
IgE totales	3408 ± 3596 (N= 16)	3538 ± 4685 (N=8)	3277 ± 2391 (N= 8)	NS
IgE spécifiques	33,3 ± 33,9 (N= 13)	33,3 ± 30,0 (N= 8)	33,1 ± 43,2 (N= 5)	NS
Nb arcs de précipitation	3,3 ± 2,6 (N= 16)	2,7 ± 2,9 (N= 8)	3,9 ± 2,4 (N= 8)	NS
BMI	22,1 ± 3,2 (N= 15)	24,0 ± 2,3 (N= 7)	20,5 ± 3,2 (N= 8)	NS
VEMS % théor	54,1 ± 17,1 (N= 15)	62,5 ± 14,4 (N= 8)	44,6 ± 15,5 (N= 7)	P =0,036
CV (l)	2,58 ± 1,14 (N= 14)	2,68 ± 1,16 (N= 8)	2,45 ± 1,21 (N= 6)	NS
VEMS/CV	0,59 ± ,138 (N= 14)	0,63 ± 0,13 (N= 8)	0,54 ± 0,12 (N= 6)	NS
VR % théor	115,4 ± 47,6 (N= 10)	136, 7 ± 49,7 (N= 6)	83,5 ± 20,7 (N= 4)	P =0,079
CPT % théor	84,6 ± 23,9 (N= 10)	96,4 ± SD= 22,4 (N= 5)	72,8 ± 20,8 (N= 5)	P =0,12
Sinusite	13/7	5/5	2/8	NS
Autres formes radiol. (+/-)	7/13	1/9	6/4	P =0,058
Aspergillose complexe (+/-)	4/16	1/9	3/7	NS
Atopie (+/-)	10/9	4/6	6/3	NS
Tabagisme (+/-)	5/15	1/9	4/6	NS
Corticodépendance (+/-)	2/18	0/10	2/8	NS

Comparaisons T0-T5 :

	Moyennes à T0	Moyennes à 5 ans	Différence	p
BMI	24,0	23,7	-0,286	NS
VEMS % théor	59,8	61,9	+2,1	NS
CV (l)	2,95	2,92	-0,03	NS
VEMS / CV%	60,2	59,0	-1,2	NS

Comparaisons T0-T10 :

	Valeurs à T0	Valeurs à 10 ans	Différence	p
BMI	20,5	21,8	1,35	NS
VEMS % théor	53,0	52,0	-1	NS
CV (l)	2,73	2,63	-0,1	NS
VEMS / CV %	58,5	56,2	-2,3	NS

Comparaison du nombre d'exacerbations annuelles entre les 2 groupes :

Variable	Ensemble	Groupe suivi 5 ans	Groupe suivi 10 ans	p
Nb annuel d'exacerbations	0,47 ± 0,38 (N= 19)	0,46 ± 0,41 (N= 10)	0,49 ± 0,37 (N= 9)	NS

Recherche de lien entre certaines variables et le nombre d'exacerbations annuelles :

Liens entre le nombre d'exacerbations annuelles et les caractéristiques des patients : variables quantitatives (corrélation)

Variable	Coefficient de corrélation	p
Age	R=-0,366 DDL= 17	NS
IgE totales	R=0,441 DDL= 13	NS
IgE spécifiques	R=0,313 DDL= 11	NS
Nb arcs de précipitation	R=0,326 DDL= 13	NS
BMI	R=0,042 DDL= 13	NS
VEMS % théor	R=0,059 DDL= 13	NS
VEMS (l)	R=0,159 DDL= 13	NS
CV (l)	R=0,108 DDL= 12	NS
VEMS/CV	R=0,096 DDL= 12	NS
VR % théor	R=0,308 DDL= 8	NS
CPT % théor	R=0,352 DDL= 8	NS

Nombre d'exacerbations annuelles en fonction des facteurs de risque qualitatifs (test de Student)

Variable	Facteur présent	Facteur absent	Test de Student	P
Sexe féminin	0,475 ± 0,416	0,472 ± 0,345	T=0,019 DDL= 17	NS
Sinusite	0,714 ± 0,329	0,333 ± 0,347	T=2,350 DDL= 17	P =0,03
Autres formes radiol	0,433 ± 0,372	0,492 ± 0,399	T=0,305 DDL= 17	NS
Aspergillose complexe	0,533 ± 0,503	0,463 ± 0,374	T=0,288 DDL= 17	NS
Atopie	0,500 ± 0,386	0,425 ± 0,420	T=0,394 DDL= 16	NS
Tabagisme	0,450 ± 0,265	0,480 ± 0,414	T=0,136 DDL= 17	NS
Corticodépendance	0,050 ± 0,071	0,524 ± 0,372	T=1,755 DDL= 17	P=0,094

Comparaison avant/après itraconazole pour le patient 16 (test de Student sauf pour IgE totales = Wilcoxon)

	Moyenne période 1	Moyenne période 2	Différence	p
VEMS (%)	42,07	60,11	+ 18,04	0,0004
CV (l)	3,43	3,70	+ 0,27	0,0201
TCO (%)	58,37	66	+ 7,63	0,3419
CPT (l)	5,12	5,73	+ 0,61	0,0265
IgE totales(kUI/l)	1762	223	- 1539	0,01
IEP (arcs)	4,67	3	-1,67	0,0457

ANNEXE 3 : évolution des paramètres fonctionnels respiratoires à 5 ans pour les 20 patients :

PATIENT	VEMS 0 (%)	VEMS 5 (%)	TIFF 0 (%)	TIFF 5 (%)	CV 0 (l)	CV5 (l)	VR 0 (%)	VR 5 (%)	CPT 0 (%)	CPT 5 (%)
1	nd	72	nd	83	nd	2,01	nd	nd	nd	nd
2	84	nd	77	nd	1,95	nd	102	nd	86	nd
3	69	64	48	53	2,62	1,84	nd	nd	nd	nd
4	60	64	53	62	4,65	4,11	125	121	98	91
5	85	94	80	80	3,16	3,21	nd	55,6	nd	80
6	69	71	51	46	2,97	3,17	195	202	138	148
7	62	74	71	79	2,04	2	191	141	115	98
8	66	61	69	69	4,21	4,06	95	70	78	71
9	nd	38	nd	44	nd	1,55	nd	161	nd	104
10	61	nd	65	nd	1,76	nd	148	nd	nd	nd
11	nd	115	nd	80	nd	3,75	nd	nd	nd	136
12	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
13	45	44	53	43	2,47	2,81	177	160	106	109
14	31	34	58	48	1,19	1,32	73	119	53	80
15	69	nd	60	nd	4,12	nd	nd	nd	nd	nd
16	57	57	52	50	3,63	3,81	nd	74	nd	89
17	54	56	67	60	2,6	2,9	87	nd	71	nd
18	62	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
19	53	nd	53	nd	2,24	nd	101	nd	83	nd
20	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

ANNEXE 4 : charge thérapeutique par patient.

(T = temps, D = dose, itra = itraconazole)

PATIENT	T cumulé itra (mois)	D cumulée itra (grammes)	D cumulée itra/an (g/an)	T cumulé corticoïdes (mois)
1	20	198	39,6	4
2	2	21	4,2	0
3	18	174	35	60
4	2,5	25	5	0
5	25	156	31,2	11,5
6	8,5	45	9	3,5
7	32	211	42,2	7
8	31	207	41,4	5
9	21	95	19	1
10	4	24	4,8	0
Moyenne	16,4	115,6	23,1	9,2
GROUPE « 5 ANS »				

PATIENT	T cumulé itra (mois)	D cumulée itra (grammes)	D cumulée itra/an (g/an)	T cumulé corticoïdes (mois)
11	68	408	40,8	19
12	17	102	10,2	1
13	28	168	16,8	15
14	22	100	10	11
15	27	100	10	32
16	31	186	18,6	15
17	16	96	9,6	111
18	41	246	24,6	6
19	nd	nd	nd	nd
20	58	528	52,8	120
Moyenne	34,2	214,9	21,5	36,7
GROUPE « 10 ANS »				

ANNEXE 5 : autres données cliniques à 5 et 10 ans.

PATIENT	Perturbations professionnelles	Décès	Hémoptysie	Cortico dépendance
1	-	-	-	-
2	Retraité	-	-	-
3	Retraité	-	-	+
4	+	-	-	-
5	+	-	-	-
6	Retraité	-	-	-
7	Invalidité*	-	(x) à T0	-
8	-	-	xx	-
9	Invalidité*	-	x à T0	-
10	Retraité	-	-	-
TOTAL	2	0	3	1
A 5 ans				

(hémoptysie : (x) crachats hémoptoïques, x faible abondance, xx moyenne abondance)

* invalidité liée à une autre cause que respiratoire

PATIENT	Perturbations professionnelles	Décès	Hémoptysie	Cortico dépendance
11	+	-	x à T0	-
12	nd	-	-	-
13	+	-	-	-
14	Retraité	-	(x)	-
15	+	-	x, xx	-
16	nd	-	x	-
17	+	-	-	+
18	-	-	-	-
19	+	-	-	-
20	Retraité	-	-	+
TOTAL	5	0	4	2
A 10 ans				

ANNEXE 6 : évolution des paramètres fonctionnels respiratoires à 10 ans :

PATIENT	VEMS 0 (%)	VEMS 10 (%)	TIFF 0 (%)	TIFF 10 (%)	CV 0 (L)	CV10 (L)	VR 0 (%)	VR 10 (%)	CPT 0 (%)	CPT 10 (%)
11	nd	121	nd	79	nd	3,8	nd	nd	nd	139
12	nd	92	nd	70	nd	2,47	nd	nd	nd	nd
13	45	43	53	42	2,47	2,72	177	143	106	103
14	31	33	58	53	1,19	1,02	73	nd	53	nd
15	69	68	60	64	4,12	3,51	nd	nd	85	nd
16	57	49	52	49	3,63	3,19	nd	nd	nd	nd
17	54	79	67	65	2,6	3,55	87	210	71	134
18	62	45	nd	42	nd	3,62	nd	170	nd	112
19	53	47	61	64	2,37	1,81	101	135	83	90
20	nd	82	nd	97	nd	2,39	nd	86	nd	70

ANNEXE 7 : gestion des exacerbations.

Groupe « 5 ans » :

Patient	N°exa	Saison	Tt cours	Itraco	Cortico	Hospit	↗ IgE tot	↗ éosino	↗ IEP	Infiltrats	↘ VEMS	Moules br.	Asp f	N critères
1	1	A	o	x	x	x	x	o	x	x	x	o	x	5
	2	P	o	x	x	o	x	x	o	x	x	o	nd	4
	3	A	o	x	o	x	nd	nd	x	x	o	o	x	3
3	1	P	C	o	x	o	x	x	nd	nd	x	nd	nd	3
	2	E	C	x	x	o	x	x	nd	o	x	o	nd	3
	3	A	C	o	x	o	x	x	nd	o	x	o	nd	3
	4	P	C	x	x	o	x	x	x	o	x	o	o	4
5	1	H	o	x	o	o	x	x	x	x	o	o	nd	4
	2	H	o	x	x	o	x	x	x	x	x	x	nd	6
	3	H	o	x	x	o	x	x	nd	o	o	o	x	3
	4	A	o	x	x	o	x	x	nd	x	o	x	o	4
6	1	E	o	x	o	o	nd	nd	nd	o	x	o	nd	1
	2	A	o	o	x	o	x	x	o	x	x	o	nd	4
	3	H	o	x	o	x	x	x	nd	nd	x	o	x	4
7	1	H	o	x	o	o	x	x	x	nd	x	nd	nd	4
	2	E	o	x	o	o	x	x	x	x	x	x	o	6
	3	A	i	x	x	x	x	nd	x	x	o	nd	nd	3
	4	H	o	x	x	o	x	x	x	o	o	nd	nd	3
	5	E	o	x	x	o	x	x	x	o	x	o	nd	4
8	1	E	o	x	o	o	nd	nd	x	x	o	o	o	2
	2	H	i	x	x	o	x	x	x	nd	x	o	nd	4
	3	P	o	x	x	o	nd	x	x	nd	x	o	nd	3
	4	A	o	x	o	o	nd	x	x	nd	x	o	x	4
TOTAL	23	7H,4P,5E,7A	4 c et 2 i	20	15	4	18	18	14	10	16	3	5	3,6

(exa = exacerbation, H = hiver P = printemps E = été A = automne, Tt cours = traitement en cours, itraco = itraconazole per os, cortico = corticothérapie per os, hospit = hospitalisation, IgE tot = IgE totales, moules br. = moules bronchiques, Asp f = présence d'*Aspergillus fumigatus* dans les expectorations)

Groupe « 10 ans » :

Patient	N° exa	Saison	Tt en cours	Itraco	Cortico	Hospit	↗ IgE tot	↗ éosino	↗ IEP	Infiltrats	↘ VEMS	Moules br	Asp f	N critères
11	1	E	o	x	o	o	x	x	o	x	x	o	o	4
	2	A	o	x	x	o	x	x	x	x	o	o	x	5
	3	H	i	x	x	o	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	4	A	o	x	o	o	x	x	o	x	o	o	nd	3
	5	P	o	x	o	o	x	x	o	x	o	o	nd	3
	6	H	o	o	x	o	x	x	o	x	o	nd	nd	3
	7	H	o	x	o	o	x	x	o	nd	nd	nd	nd	2
	8	A	o	x	x	o	x	x	o	x	o	o	nd	3
	9	A	o	x	x	o	x	x	o	x	o	x	nd	4
	10	E	i	x	x	o	x	o	o	nd	o	x	nd	2
	11	P	o	x	x	o	x	x	x	x	o	o	nd	4
12	1	P	o	x	o	o	x	x	x	nd	nd	nd	nd	3
	2	H	o	x	x	o	nd	nd	nd	x	nd	x	nd	2
13	1	H	o	x	o	o	x	x	o	nd	o	o	x	3
	2	A	o	x	x	o	o	x	o	nd	x	o	nd	2
	3	A	o	o	x	o	nd	x	nd	nd	x	o	nd	2
	4	H	o	o	x	o	x	o	x	nd	nd	o	nd	2
	5	E	o	x	x	o	x	x	x	x	x	o	nd	5
	6	P	o	x	o	o	x	x	nd	nd	nd	o	nd	2
	7	H	o	o	x	o	o	x	o	nd	nd	o	nd	1
15	1	A	o	x	x	o	x	x	x	x	o	o	nd	4
	2	H	o	x	x	o	x	x	x	x	o	o	nd	4
	3	H	o	x	o	o	x	o	x	nd	nd	x	nd	3
	4	A	o	o	x	o	x	o	x	nd	o	nd	x	3
16	1	H	o	x	o	o	nd	nd	nd	nd	x	nd	nd	1
	2	E	o	x	o	o	o	o	o	x	x	o	nd	2
	3	A	o	x	x	o	nd	x	nd	x	x	o	nd	3
	4	P	o	x	o	o	o	x	x	o	o	o	o	2
	5	A	i	x	x	o	o	o	nd	nd	x	o	nd	1
	6	H	o	o	x	o	o	nd	x	o	x	o	o	2
	7	H	o	o	x	o	o	x	x	o	nd	o	x	3
	8	A	o	x	x	x	nd	x	x	x	x	o	x	5
	9	H	C	o	x	o	o	o	o	nd	x	nd	nd	2
17	1	P	C	x	x	o	nd	nd	nd	o	x	nd	nd	1
18	1	E	o	x	x	x	nd	nd	x	x	x	nd	x	4
	2	E	o	o	o	o	nd	nd	x	x	nd	nd	o	2
	3	P	o	x	o	o	nd	x	x	x	nd	nd	nd	3
	4	E	o	x	o	o	nd	nd	nd	x	nd	nd	nd	1
19	1	A	o	x	o	o	o	x	x	nd	nd	x	x	4
	2	A	?	x	?	o	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	3	?	o	o	x	o	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	4	A	o	o	x	o	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	5	P	C	x	x	o	x	x	x	nd	x	nd	x	5
	6	P	o	x	o	o	x	x	x	nd	x	nd	x	5
TOTAL	44	13H. 9P 7E.14A	3i 3C	33	27	2	21	26	19	19	15	5	9	2.8

ANNEXE 8 : évolution du VEMS, des IgE totales, de l'éosinophilie, avant et après traitement des exacerbations.

ITRACONAZOLE + CORTICOIDE									
	VEMS (%)			IgE totales (kU/l)			Eosinophiles (/mm3)		
	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ
PATIENT 1	46	nd		987	78	-92%			
	61	82	21%	574	99	-83%	570	nd	
PATIENT 3	48	69	21%	1036	409	-60%	3234	430	-87%
	54	67	13%	889	630	-29%	1020	210	-79%
PATIENT 5	58	85	27%	1035	230	-78%	1653	108	-93%
	83	nd		960	160	-83%	1000	158	-84%
	90	94	4%	1208	nd		2531	nd	
PATIENT 6	56	69	13%	298	nd		1400	260	-81%
PATIENT 7	66	69	3%	5000	5000	0	nd	1060	
	65	88	23%	5000	5000	0	2060	1060	-49%
	66	63	3%	5000	5000	0	2250	500	-78%
PATIENT 11	92	92	0%		1871		nd	200	
	nd	109		3425	3388	-1%	1340	1420	6%
	nd	103		5000	4041	-19%	1860	0	-100%
	nd	121%		3823	2170	-43%	680	980	44%
PATIENT 13				4000	4000	0	1560	610	-61%
	37	49	12%	2450	nd		850	nd	
	40	41	1%	5000	2549	-49%	710	460	-35%
PATIENT 14	15	nd		576	258	-55%	1400	140	-90%
PATIENT 15	49	69	20%	4000	nd		1547	50	-97%
	67	69	2%	2000	nd		920	Nd	
	72	nd		5000	nd		860	250	-71%
PATIENT 16	47	72	25%	nd	61		620	100	-84%
	36	62	26%	<2	<2	0	720	150	-79%
PATIENT 17	80	29	-51%						
PATIENT 19	44	50	6%	3536	1370	-61%	1720	660	-62%
	43	45	2%	1992	1617	-19%	1140	730	-36%
PATIENT 20				2321	1731	-25%			
Moyenne			9,00%			-36,68%			-64,00%
Ecart-type			17,42%			32,95%			37,00%

CORTICOIDE SEUL									
	VEMS (%)			IgE totales (kU/l)			Eosinophiles (/mm3)		
	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ
PATIENT 3	48	54	6%	1179	889	-25%	1490	1020	-32%
	62	76	14%	895	728	-19%	1360	550	-60%
PATIENT 11				5000	5000	0	680	1080	58%
PATIENT 13				4350	2872	-34%	550	990	80%
				2475	2254	-9%	770	660	-14%
PATIENT 15	67	nd		4981	2524	-49%	300	260	-13%
PATIENT 16	nd	56		<2	<2	0	820	680	-17%
	62	49	-21%	<2	<2	0	150	390	160%
Moyenne			-0,33%			-17,00%			20,25%
Ecart-type			18,34%			18,17%			73,06%

ITRACONAZOLE SEUL									
	VEMS (%)			IgE totales (kU/l)			Eosinophiles (/mm3)		
	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ	Avant	Après	Δ
PATIENT 2	84	129	45%	nd	182		910	160	-82%
PATIENT 4	52	60	8%	1949	1947	-0,01%	600	360	-40%
PATIENT 5	84	85	1%	500	365	-27%	1209	186	-85%
	87	87	0%	930	690	-26%	1296	230	-82%
PATIENT 6	79	75	-4%	nd	1071		nd	280	
PATIENT 7	50	62	12%	14000	nd		2610	1560	-40%
	55	70	15%	5000	5000	0	4090	700	-83%
	52	nd	nd	5000	5000	0	3500	nd	
PATIENT 8	65	71	6%	2564	1898	-26%	960	nd	
	68	53	-15%	nd	4000		nd	900	
PATIENT 9				1448	726	-50%	nd	282	
PATIENT 11	98	100	2%	4523	nd		1420	510	-64%
	95	117	21%	3734	3317	-11%	2550	nd	
				5000	3425	-31%	1080	1340	24%
PATIENT 13	38	42	4%	>4000	>2000	nd	900	790	
				3949	2209	-44%	1160	700	-40%
PATIENT 15	66	67	1%	5000	4981	-0,80%	500	300	-40%
PATIENT 16	53	57	4%	1473	nd		1210	nd	
	57	71	14%	nd	334				
	58	70	12%	257	nd				
	53	63	10%	97	48	-50%	880	34	-96%
Moyenne			8,00%			-22,15%			-57,09%
Ecart-type			12,66%			19,57%			34,64%

ANNEXE 9 : effets indésirables rapportés à l'itraconazole.

PATIENT	Effet indésirable	Nature	Arrêt du traitement
1	-		
2	+	Cytolyse hépatique < 3N	+
3	+	Digestifs	-
4	+	Vertiges	-
5	+	Asthénie, crampes	-
6	+	Oedèmes, anorexie	+
7	+	Vertiges, acouphènes, céphalées	+
8	-		
9	-		
10	-		
11	-		
12	-		
13	+	Cytolyse hépatique à 4N, dysidrose	-
14	-		
15	+	Cytolyse hépatique < 2N, crampes	-
16	+	Nausées, céphalées, insomnie	-
17	-		-
18	+	Cytolyse hépatique < 2N, ↑ PAL	-
19	-		
20	-		
TOTAL	10		3

ANNEXE 10 : score de gravité de l'asthme selon le groupe GINA.

[60]

Figure 3: CLASSIFICATION DE LA SEVERITE			
	Symptômes	Symptômes nocturnes	DEP ou VEMS variabilité du DEP
PALIER 1 Intermittent	<1 fois par semaine asymptomatique et DEP normal entre les crises	≤ 2 fois par mois	$\geq 80\%$ — < 20%
PALIER 2 Léger Persistant	≥1 fois par semaine mais <1 fois par jour les crises peuvent altérer les activités normales	> 2 fois par mois	$\geq 80\%$ — 20 à 30%
PALIER 3 Modéré Persistant	Quotidiens Les crises perturbent les activités normales	> 1 fois par semaine	60%-80 — > 30%
PALIER 4 Sévère Persistant	Permanents Activité physique limitée	Fréquents	≤ 60% — Variabilité > 30%

ANNEXE 11 : questionnaire de qualité de vie du St George's Hospital.

[79]

Questionnaire respiratoire du St-George's Hospital
Adaptation Française - CHU Nancy
téléchargé sur le site de la SPLF (www.splf.org)

QUESTIONNAIRE RESPIRATOIRE du St GEORGE'S HOSPITAL (6 pages à remplir)

identification patient

NOM	
Prénom	
Sexe	Masculin ☐ Féminin ☐
Date de naissance	

questionnaire

Médecin	
Date	

Questionnaire respiratoire du St-George's Hospital
Adaptation Française - CHU Nancy
téléchargé sur le site de la SPLF (www.splf.org)

1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS
(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7 jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4 jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e) ?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine ?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	Plus de 3 crises ☐ 3 crises..... ☐ 2 crises..... ☐ 1 crise..... ☐ Aucune crise..... ☐				
(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible ?	Une semaine ou plus ☐ 3 jours ou plus..... ☐ 1 ou 2 jours..... ☐ Moins d'une journée..... ☐				
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire ?	Aucune journée..... ☐ 1 ou 2 jours..... ☐ 3 ou 4 jours..... ☐ Presque tous les jours.. ☐ Tous les jours..... ☐				
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	oui..... ☐ non..... ☐				

2ème PARTIE

SECTION 1 Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.

QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème..... ☐
- Cela me pose pas mal de problèmes..... ☐
- Cela me pose quelques problèmes..... ☐
- Cela ne me pose aucun problème..... ☐

SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler..... ☐

SECTION 2 VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.

Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à votre situation ces jours-ci

- | | VRAI | FAUX |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos..... | ☐ | ☐ |
| Faire sa toilette ou s'habiller..... | ☐ | ☐ |
| Marcher dans la maison..... | ☐ | ☐ |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat..... | ☐ | ☐ |
| Monter un étage..... | ☐ | ☐ |
| Monter une côte..... | ☐ | ☐ |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | ☐ | ☐ |

SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.

Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?

- | | VRAI | FAUX |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Ca me fait mal quand je tousse..... | ☐ | ☐ |
| Ca me fatigue quand je tousse..... | ☐ | ☐ |
| Je suis essoufflé quand je parle..... | ☐ | ☐ |
| Je suis essoufflé quand je me penche..... | ☐ | ☐ |
| Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil..... | ☐ | ☐ |
| Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillage, ménage)..... | ☐ | ☐ |

SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.

Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?

- | | VRAI | FAUX |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé..... | ☐ | ☐ |
| Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage..... | ☐ | ☐ |
| J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer..... | ☐ | ☐ |
| Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration..... | ☐ | ☐ |
| Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer..... | ☐ | ☐ |
| Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire..... | ☐ | ☐ |
| L'exercice physique est dangereux pour moi..... | ☐ | ☐ |
| Tout me demande un effort..... | ☐ | ☐ |

SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)

- | | VRAI | FAUX |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Mon traitement ne m'aide pas beaucoup..... | ☐ | ☐ |
| Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement..... | ☐ | ☐ |
| Mon traitement a des effets désagréables chez moi..... | ☐ | ☐ |
| Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours..... | ☐ | ☐ |

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES
QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION**

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	☐	☐
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	☐	☐
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	☐	☐
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	☐	☐
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	☐	☐
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager.....	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	☐	☐

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT
RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE
QUOTIDIENNE ?**

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	☐	☐
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	☐	☐
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	☐	☐
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	☐	☐
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	☐	☐

**MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À
CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIERE DONT VOTRE
ETAT RESPIRATOIRE VOUS GENE**

(Ne cochez **qu'une seule case**)

Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....	☐
Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....	☐
Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.....	☐
Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....	☐

Merci d'avoir rempli ce questionnaire.
Avant de terminer, veuillez vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions.

ANNEXE 12 : fiche d'information patient [80]

Information au patient

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Qu'est-ce que l'aspergillose bronchopulmonaire allergique ?

Cette maladie est due à la colonisation initiale des bronches par un champignon nommé *Aspergillus*. Pour des raisons encore mal connues, *Aspergillus* peut entraîner des réactions d'hypersensibilité (comparable à une allergie) responsables d'une inflammation des bronches.

Qu'est-ce qu'*Aspergillus* ?

Aspergillus est un champignon microscopique dont les spores sont véhiculées par l'air. Le plus fréquent est *Aspergillus fumigatus*. Nous inhalons quotidiennement des spores de ce champignon. Celles-ci sont détruites au niveau de notre appareil respiratoire par nos moyens de défense (muqueuse respiratoire, cellules macrophagiques et globules blancs). *Aspergillus* peut coloniser les bronches lors d'altérations de ces défenses locales ; par exemple au cours d'un asthme ancien instable, d'une mucoviscidose, d'une bronchite chronique obstructive...

Quel est le pronostic de cette maladie ?

Il s'agit d'une maladie chronique où la guérison est rarement obtenue. L'évolution est le plus souvent favorable avec une bonne prise en charge. Néanmoins, elle évolue par poussées successives qui doivent être traitées précocement pour éviter l'apparition de séquelles. Les dilatations des bronches sont fréquentes, dues à l'inflammation des bronches.

Quels signes sont évocateurs d'une poussée évolutive ?

Des signes respiratoires : une aggravation de l'essoufflement, la répétition des crises d'asthme (gênes respiratoires sifflantes), une toux tenace avec des crachats difficiles à expectorer de couleur blanche ou brunâtre, véritables moules bronchiques.

Des signes généraux : état fébrile, asthénie, amaigrissement...

Votre médecin généraliste retrouvera des râles à l'auscultation et parfois, sur la radiographie, des infiltrats ou des troubles de ventilation.

Le bilan sera souvent complété par le pneumologue avec des explorations fonctionnelles respiratoires, un bilan biologique sanguin.

Quels traitements sont proposés ?

Ils reposent sur les corticoïdes par voie orale pour traiter l'inflammation bronchique et/ou le Sporanox[®], antifongique donné par voie orale pour réduire la colonisation bronchique par *Aspergillus*.

La durée de traitement est de 6 mois minimum.

Entre ces traitements, selon les cas, une thérapeutique par corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs, voire kinésithérapie respiratoire et prévention des infections, est préconisée...

NOM : PIPET

PRENOM : ANAIS

Titre de Thèse : Evaluation à 5 ou 10 ans de 20 patients porteurs d'une Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique : impact de l'itraconazole.

RESUME

Dans la littérature, il n'existe pas d'étude sur le suivi évolutif à plus de 4 ans de patients porteurs d'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) et traités par itraconazole. Ce travail rétrospectif a été mené afin d'évaluer le devenir clinique, radiologique et fonctionnel à long terme de vingt patients porteurs d'ABPA et traités par itraconazole, mucoviscidose exclue. Nous constatons une stabilité fonctionnelle respiratoire à 5 et 10 ans, ainsi que l'absence de développement de fibrose sous traitement. Par rapport à la littérature, les patients requièrent moins de corticoïdes systémiques. La coexistence d'une pathologie sinusienne apparaît comme un facteur de risque d'exacerbations ($p=0,03$), soulignant l'étroite relation entre voies aériennes supérieures et inférieures. L'association corticoïdes oraux et itraconazole semble plus efficace que les monothérapies. L'itraconazole reste bien toléré à long terme, malgré des cures répétées et aucun cas d'insuffisance surrénalienne, ni de résistance à l'itraconazole, n'est mis en évidence.

Cette étude montre aussi les limites des IgE totales comme marqueurs d'exacerbation. Le dosage des IgG spécifiques en ELISA semble prometteur et sa place dans le suivi mérite d'être précisée.

Nos conclusions sont toutefois limitées par le caractère rétrospectif de l'étude. Ce constat nous a portés à élaborer un projet d'harmonisation des pratiques sur Nantes, ayant pour objectif de mener une enquête prospective de cohorte.

MOTS-CLES

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; ABPA ; *Aspergillus fumigatus* ; itraconazole ; évaluation à long terme ; VEMS ; sinusite ; effet secondaire ; résistance fongique aux médicaments.