

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

N° 198

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EN PNEUMOLOGIE

par

Agathe DELBOVE
née le 18 Novembre 1986

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 2 Octobre 2014

**SUIVI PROSPECTIF D'UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS
D'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE :
ÉPIDÉMIOLOGIE, DESCRIPTION DE L'ÉTAT STABLE, DES EXACERBATIONS
ET INTÉRÊT DE NOUVEAUX MARQUEURS**

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Patrick GERMAUD

REMERCIEMENTS

Au Docteur Patrick Germaud, pour son accompagnement dans ce travail,

À mon jury de thèse qui me fait l'honneur d'être présent ce jour : Professeur David Boutoille, Professeur Mohamed Hamidou, Professeur Antoine Magnan, Docteur Anaïs Pipet,

À Régine Valeiro, Mme Delasalle, Françoise Guyon, Dr Renan Lieberge, Dr Christine Sagan pour leur aide dans ce travail

À Sylvaine Chollet, pour sa rigueur, sa force de caractère, sa confiance,

À tous les autres pneumologues : Frédéric Corne, Marc Valette, Mathilde Robert, Adrien Tissot, Guillaume Bouvier, Sandrine Jaffre, Arnaud Cavallès, Laurent Cellerin, Frédérique Naudin, Marie Langelot, Laurence Noury-Lecap, Florence Calo, Anaïs Pipet, Acya Byzieux, Marie Marcq, Isabelle Danner, Delphine Horeau, Mr Haloun, Mr Berruchon, Mr Berkani,

Aux réanimateurs, chez qui j'ai trouvé une 2^{ème} vocation : Christophe Guitton, Paul Morin, François Labadie, Julien Lorber, Laurence Jalin, Maud Jonas, Olivier Zambon, Nöelle Brule, Marie-Ange Azaïs, Cédric Bretonnière, Laurent Nicolet, Mr Thibaud, Jérôme Hoff,

À Christine Sagan et tous les autres médecins que j'ai croisé pendant mon cursus,

Aux infirmier(e)s,

À ceux aussi qui ont été un contre exemple, me donnant l'image de ce que je ne voulais pas devenir,

Aux professeurs Antoine Magnan, François-Xavier Blanc, Daniel Villers pour leur présence, leur accompagnement, leur disponibilité, et les postes qu'ils vont m'accorder dans les années à venir,

À mes co-internes,

À mes ami(e)s,

À ma marraine, mon parrain, mes tantes et oncles,

À Bon Papa, parti trop tôt pendant ma P1, à mes grands parents,

À mon frère,

À mes parents...

À ceux dont je regrette l'absence en ce jour,

LISTE DES ABBRÉVIATIONS UTILISÉES

A : Années

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

ABPA-B : ABPA-*Bronchiectasis* (ou ABPA-CB pour *Central Bronchiectasis*)

ABPA-CPF : ABPA-*Chronic Pleuro-pulmonary Fibrosis*

ABPA-ORF : ABPA-*Other Radiological Features*

ABPA-S : ABPA-*Serological*

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle

DDB : Dilatation des Bronches (*Bronchiectasis*)

DTT : Dithiothreitol

ET : Écart type

HAM : *High Attenuation Mucus (plugs-in)*

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

HSI : Hyper-sensibilité Immédiate

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

ISHAM : *International Society for Human and Animal Mycology*

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

M : Mois

PA : Paquet-année

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Pattern*

PBS : Phosphate Buffered Saline

PNE : Polynucléaire Éosinophile

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PRR : *Pathogen Recognition Receptor*

TLR : *Toll-Like Receptor*

ROC : *Receiver Operating Characteristic Curves*

RT : Radiographie Thoracique

SAFS : *Severe Asthma with Fungal Sensitization*

S : Semaines

Ttt : Traitement

VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 Seconde

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ÉTAT DE L'ART : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR L'ABPA	2
I- Aspergillus spp. : Généralités	2
A- Historique.....	2
B- Données mycologiques.....	2
C- Mécanismes de défense anti- aspergillaire.....	3
D- <i>Aspergillus</i> spp. et pathologie humaine.....	5
II- Épidémiologie et physiopathologie de l'ABPA	7
A- Épidémiologie et facteurs de susceptibilité de l'ABPA.....	7
B- Environnement et ABPA.....	9
C- Physiopathologie de l'ABPA.....	10
III- Diagnostic de l'ABPA	12
A- Clinique.....	12
B- Examens complémentaires.....	13
IV- Critères diagnostiques, classification et évolution	21
A- Historique des critères diagnostiques pour le diagnostic d'ABPA.....	21
B- Historique des classifications biologiques et radiologiques d'ABPA.....	24
C- Historique des stades évolutifs de l'ABPA.....	26
V- Diagnostics différentiels	27
A- Diagnostic différentiel d'une exacerbation d'ABPA.....	27
B- Diagnostic différentiel d'une hyperéosinophilie.....	28
C- Diagnostic différentiel élévation des IgE.....	28
D- Diagnostic différentiel des dilatations des bronches.....	29
VI- Traitement	30
A- Traitement anti-inflammatoire.....	30
B- Traitements anti-fongiques.....	31
C- Biothérapies.....	33
D- Autres traitements.....	33
E- Stratégie thérapeutique.....	34
VII- Suivi	34
MATÉRIEL ET MÉTHODES	36
I- Présentation de la cohorte	36
II- Objectifs de l'étude	36
A- Principaux.....	36
B- Secondaires.....	36
III- Critères d'inclusion et non inclusion	37
A- Critères d'inclusion.....	37
B- Critères de non inclusion.....	37
IV- Données recueillies	38
A- Démographiques.....	38
B- Cliniques.....	38
C- Biologiques.....	38
D- Radiologiques.....	38
E- Fonctionnelles.....	39
V- Calendrier de l'étude : bilan, suivi, exacerbation	40
A- Pré inclusion des patients (V0).....	40
B- Inclusion des patients (V1).....	40
C- Suivi au cours de l'étude.....	40
D- Définition de l'exacerbation.....	40
E- Définition de la rémission.....	41
VI- Accords et consentement	41
VI- Examens complémentaires réalisés	42
A- Examens biologiques.....	42

B- Examens radiologiques.....	42
C- Explorations Fonctionnelles Respiratoires	42
D- Expectoration induite.....	42
VII- Analyse statistique.....	43
<u>RÉSULTATS</u>.....	44
I- Données démographiques.....	44
A- Diagramme de flux.....	45
B- Caractéristiques démographiques.....	45
C- Antécédents extra-pneumologiques.....	48
D- Histoire de l'ABPA.....	48
II- Caractéristiques des patients à l'état stable.....	48
A- Cliniques.....	49
B- Biologiques.....	50
C- Radiologiques.....	51
D- Explorations Fonctionnelles Respiratoires.....	56
E- Expectoration induite.....	57
F- Traitements.....	57
III- Données de l'ABPA aux visites sans exacerbation.....	58
A- Cliniques.....	58
B- Biologiques.....	58
C- Radiologiques.....	60
D- Fonctionnelles.....	60
IV- Données sur les exacerbations d'ABPA.....	61
A- Survenue.....	61
B- Cliniques.....	62
C- Biologiques.....	63
D- Radiologiques.....	65
E- Fonctionnelles.....	67
F- Score diagnostique.....	68
G- Traitement.....	69
H- Évolution.....	70
I- Facteurs de risque liés aux exacerbations.....	71
J- Évènements indésirables.....	71
<u>DISCUSSION</u>.....	72
I- Intérêt de cette étude.....	72
II- Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature.....	72
A- Caractéristiques épidémiologiques de base.....	72
B- Données de l'ABPA à l'état de base.....	73
C- Suivi hors exacerbation.....	77
D- Exacerbations.....	78
III- Limites.....	81
IV- Ouvertures et enjeux.....	82
<u>CONCLUSION</u>.....	84
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....	86
<u>ANNEXES</u>.....	97
Annexe 1 : Score ACQ.....	97
Annexe 2 : Calendrier de l'étude N°2012-A00127-36.....	98
Annexe 3 : Précisions sur les données statistiques et les tableaux de résultats.....	98
Annexe 4 : Épidémiologie et antécédents.....	99
Annexe 5 : Maladie ABPA au diagnostic.....	100
Annexe 6 : EFR au diagnostic.....	101
Annexe 7 : Examen clinique et ORL à l'état stable.....	102
Annexe 8 : Biologie et EFR à l'état stable.....	103
Annexe 9 : Classification et TDM à l'état stable.....	104

INTRODUCTION

L'Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique (ABPA) est une maladie inflammatoire complexe. Elle résulte d'une allergie et d'une inflammation bronchique consécutive à la colonisation bronchique prolongée par *Aspergillus* spp., sur un terrain respiratoire prédisposé [1, 2] (asthme, mucoviscidose...). L'ABPA est une maladie rare, atteignant 1 à 2% des asthmatiques, et 10% des cortico-dépendants [2]. Cette affection est caractérisée par des périodes d'exacerbations et de rémissions. Le retard diagnostique est important initialement, mais également à chaque poussée évolutive. Ceci s'explique par le manque de spécificité des signes cliniques et l'apparition progressive des marqueurs biologiques actuellement disponibles. Le retard diagnostique est source de retard thérapeutique, responsable de séquelles respiratoires.

Il est donc nécessaire de développer de nouvelles approches diagnostiques pour améliorer le devenir des patients. Le diagnostic précoce des exacerbations et l'identification de sous-populations de patients ABPA pourraient permettre de traiter rapidement et de façon plus adaptée ces patients. La mesure du NO exhalé et l'étude de l'expectoration induite sont des méthodes indirectes pour évaluer l'inflammation bronchique neutrophile ou éosinophile chez l'asthmatique. Ces techniques n'ont pas encore été évaluées chez les patients ABPA. Elles pourraient permettre de définir des phénotypes d'ABPA et/ou être des marqueurs associés d'exacerbations.

Les études prospectives de cohorte d'ABPA sont rares, et ne s'intéressent pas au suivi longitudinal régulier prolongé. Les cohortes prospectives disponibles concernent la recherche systématique d'ABPA chez des asthmatiques [3], l'évaluation initiale radiologique de patients ABPA [4], des études thérapeutiques [5, 6].

Ce travail a extrait les données préliminaires épidémiologiques, cliniques et paracliniques de notre étude prospective multicentrique N°2012-A00127-36 «Intérêt du marqueur sérique TARC pour le suivi de patients avec Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique, hors mucoviscidose ». L'objectif était de recueillir les données à l'état de base, au cours du suivi afin de dénombrer les exacerbations selon notre score multi-paramétrique et d'évaluer l'intérêt de marqueurs associés.

ÉTAT DE L'ART : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I- ASPERGILLUS SPP. : GÉNÉRALITÉS

I-A- Historique

Aspergillus spp. a été décrit en premier en 1729 par *Micheli* [7]. Il doit son nom à un aspergillum (goupillon), utilisé pour asperger l'eau sacrée avec son aspect d'arbre à fruits et de brosse.

I-B- Données mycologiques

I-B-1) Description

Aspergillus spp. (figure 1) est un champignon ubiquitaire, qui existe sous différentes formes [8]. La phase mycéliale est caractérisée par la formation d'hyphes, septées, se divisant de façon dichotomique en formant un angle de 45°. Cette forme est identifiée par des colorations au *Periodic Acid Schiff* ou au Grocott. Les hyphes peuvent se reproduire en formant des conidiophores (10 000 par tête aspergillaire). Des spores de 2 à 4 µm de diamètre sont présentes à leur extrémité. Les spores peuvent croître sur milieux de Sabouraud. Certaines espèces sont thermo-tolérantes (dont *Aspergillus fumigatus*). *Aspergillus* spp. se développe plus volontiers dans des milieux humides ou des matières organiques en cours de décomposition.

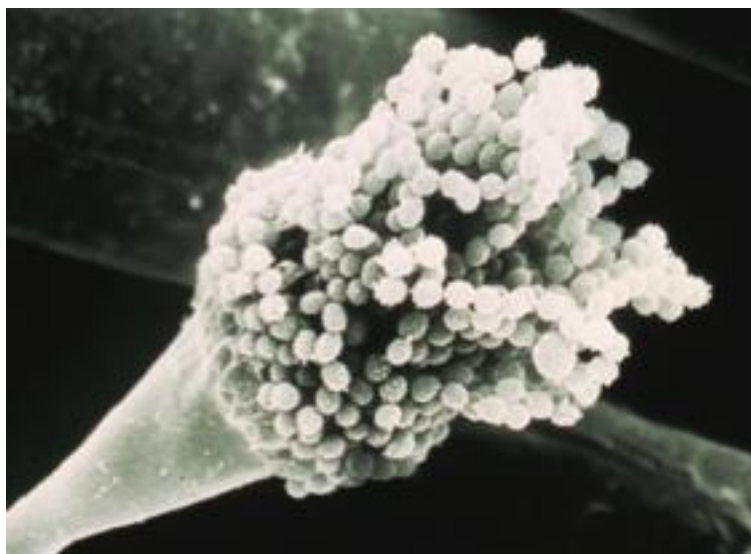


Figure 1 : *Aspergillus fumigatus* vu en microscopie électronique

I-B-2) Facteurs de virulence d'*Aspergillus* spp. [2, 9, 10]

Aspergillus spp. détient des molécules susceptibles d'agresser l'organisme :

- des adhésines : fixation aux protéines de membrane (laminine, fibronectine, complément...) qui est le préalable à la colonisation ou l'invasion
- des molécules toxiques :
 - gliotoxines : inhibition de la phagocytose des macrophages
 - enzymes lytiques des composés cellulaires (protéases) : RNase, protéases élastolytiques ou collagénolytiques, phospholipases
 - superoxydes dismutases : déclenchement d'une cascade inflammatoire via les métabolites dérivés de l'oxygène

I-C- Mécanismes de défense anti- aspergillaire

I-C-1) Barrière anatomique

La première barrière de défense contre *Aspergillus* spp. est anatomique. Elle correspond à l'épithélium respiratoire des voies aériennes (nez, sinus, trachée, bronches). L'épithélium est constitué de cellules ciliées, de cellules caliciformes productrices de mucus et de cellules immunitaires. Le mucus a un rôle de « piègeage » des agents extérieurs pathogènes, qui sont ensuite éliminés grâce aux mouvements ciliaires permanents et aux efforts de toux. Ces mécanismes permettent aux spores inhalés (*conidia*) de s'accoler au mucus, de remonter jusque dans l'arbre bronchique puis la trachée jusqu'au carrefour aéro-digestif afin d'y être dégluti et détruit par l'acidité gastrique. En cas d'insuffisance de cette barrière anatomique, la réponse immunitaire se met en place au niveau bronchique ou au sein du parenchyme pulmonaire. Les *conidia* d'*Aspergillus* spp. peuvent alors se transformer en *hyphae*, qui correspondent à la forme potentiellement invasive d'*Aspergillus* spp.

I-C-2) Réponse immunitaire

I-C-2)a) Immunité innée [10–12]

Si *Aspergillus* spp. n'est pas éliminé, une réaction entre les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) d'*Aspergillus* spp. et les PRR (Pathogens Recognition Receptor) de l'hôte survient. Les PAMPs sont des motifs moléculaires conservés lors de l'évolution de l'espèce. Chez *Aspergillus* spp., ils sont représentés essentiellement par le β -glucane et la chitine [13], qui sont des

composants carbohydrates conférant la rigidité de la paroi fongique. Les PPRs sont les récepteurs des PAMPs, dont les plus connus sont les TLRs (Toll Like Receptors). Les TLR 2, 4 et 9 interviennent dans la reconnaissance d'*Aspergillus* spp, et agissent via la voie NFκB. Le récepteur Dectin-1 est un récepteur de mort qui reconnaît également le β-glucane. Il induit la destruction d'*Aspergillus* spp. grâce à un métabolisme oxydatif par la NADPH-oxydase et une *up*-régulation de TLR 2 [14]. Ces interactions sont représentées dans la figure 2.

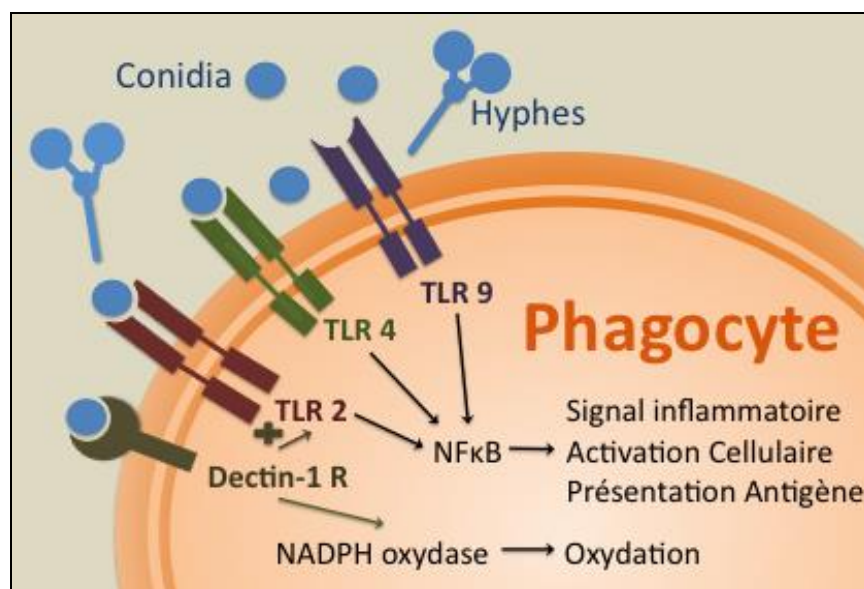


Figure 2 : Interactions entre *Aspergillus* spp. et les phagocytes

Les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les cellules dendritiques, principales cellules phagocytaires, expriment les TLRs et le récepteur Dectin-1. La reconnaissance de structures antigéniques par les TLRs entraîne une cascade d'activation et de voies de signalisation favorisant la phagocytose, l'inflammation et l'activation cellulaire. Le récepteur Dectin-1 permet la phagocytose directe. Le surfactant alvéolaire a un rôle dans la reconnaissance et le piégeage des molécules d'*Aspergillus* spp. afin de faciliter la réponse immunitaire. Le macrophage alvéolaire constitue la première ligne de défense en phagocytant les *conidia*. Les PNN interviennent secondairement en phagocytant alors les *hyphae*. Les macrophages et les PNN ont un rôle clé dans la clearance initiale d'*Aspergillus* spp. Les cellules dendritiques matures sont les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, permettant d'initier la réponse immunitaire adaptative. Elles reconnaissent les 2 formes aspergillaires.

I-C-2)b) Immunité adaptative [15]

La présentation antigénique par les cellules dendritiques est effectuée grâce au système HLA (Human Leukocyte Antigen) ou CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Les interactions CMH/TCR (T-Cell Receptor), associées aux molécules de co-stimulation permettent l'activation T. Ces molécules comprennent CD40/CD80/CD86 sur les cellules dendritiques et CD40L/CD28 sur les lymphocytes T (LT). L'environnement cytokinique induit la différenciation ultérieure en lymphocytes TH2.

Une fois les LT activés, ils interagissent avec les lymphocytes B (LB), via l'interaction CD40L/CD40. Cette coopération active les LB et induit la production d'immunoglobulines (Ig), l'hyper-mutation somatique et la commutation isotypique (sélection préférentielle du type d'Ig produite). La production d'IL2 permet une amplification du signal via la prolifération lymphocytaire.

I-D- Aspergillus spp. et pathologie humaine [9, 16]

Aspergillus spp. est responsable de diverses pathologies [17], qu'elles soient aiguës ou chroniques, ORL ou pulmonaires (figure 3), avec une gravité diverse selon le terrain sous-jacent. Les autres atteintes d'organes à *Aspergillus* spp. sont exceptionnelles (formes disséminées) et ne seront pas décrites. Les espèces aspergillaires les plus fréquentes en pathologie humaine sont *Aspergillus fumigatus*, *flavus*, *terreus*, *nidulans*, *niger* [18].

I-D-1) Facteur environnemental et maladies aspergillaires [19]

Le rôle direct de l'exposition aspergillaire dans la maladie est discuté. En effet, *Aspergillus* spp. est un champignon ubiquitaire, non pathogène pour l'homme sain. La colonisation et/ou l'invasion aspergillaire nécessitent un facteur d'hôte.

Pour les pathologies aspergillaires allergiques (cf. § II-B), il existerait un lien entre intensité de l'exposition et exacerbation (massive pour l'alvéolite allergique extrinsèque à la phase initiale, répétée et chronique pour l'ABPA).

Pour les pathologies aspergillaires invasives, l'exposition faible au décours d'une chimiothérapie chez les patients allogreffés est un facteur de risque connu, prévenu dans les secteurs stériles par des systèmes de filtration de l'air HEPA (*High Efficiency Particulate Air-filtration*) avec suppression et un bio nettoyage strict [20].

I-D-2) Facteurs prédisposant aux maladies aspergillaires [19]

I-D-2)a) Facteur local et maladies associées

Les facteurs locaux, par altération de la barrière anatomique épithéliale prédisposent à un défaut de clearance d'*Aspergillus* spp. et donc à un risque de colonisation aspergillaire. La colonisation est définie par un portage asymptomatique d'*Aspergillus* spp. , isolé dans les crachats au moins 2 reprises.

L'inflammation simple définit la bronchite aspergillaire.

L'asthme aspergillaire, l'ABPA, la sinusite fongique allergique [9], sont liés à une allergie à *Aspergillus* spp. L'alvéolite allergique extrinsèque correspond à une réaction allergique à complexe immun au sein des alvéoles.

La granulomatose broncho-centrique est une entité anatomopathologique, définie par une réaction inflammatoire granulomateuse éosinophilique. Elle doit faire rechercher une ABPA.

En cas de cavité préexistante, *Aspergillus* spp. peut proliférer et conduire à la formation d'un aspergillome simple (broncho-pulmonaire ou sinusien) ou complexe (aspergillose chronique cavaire).

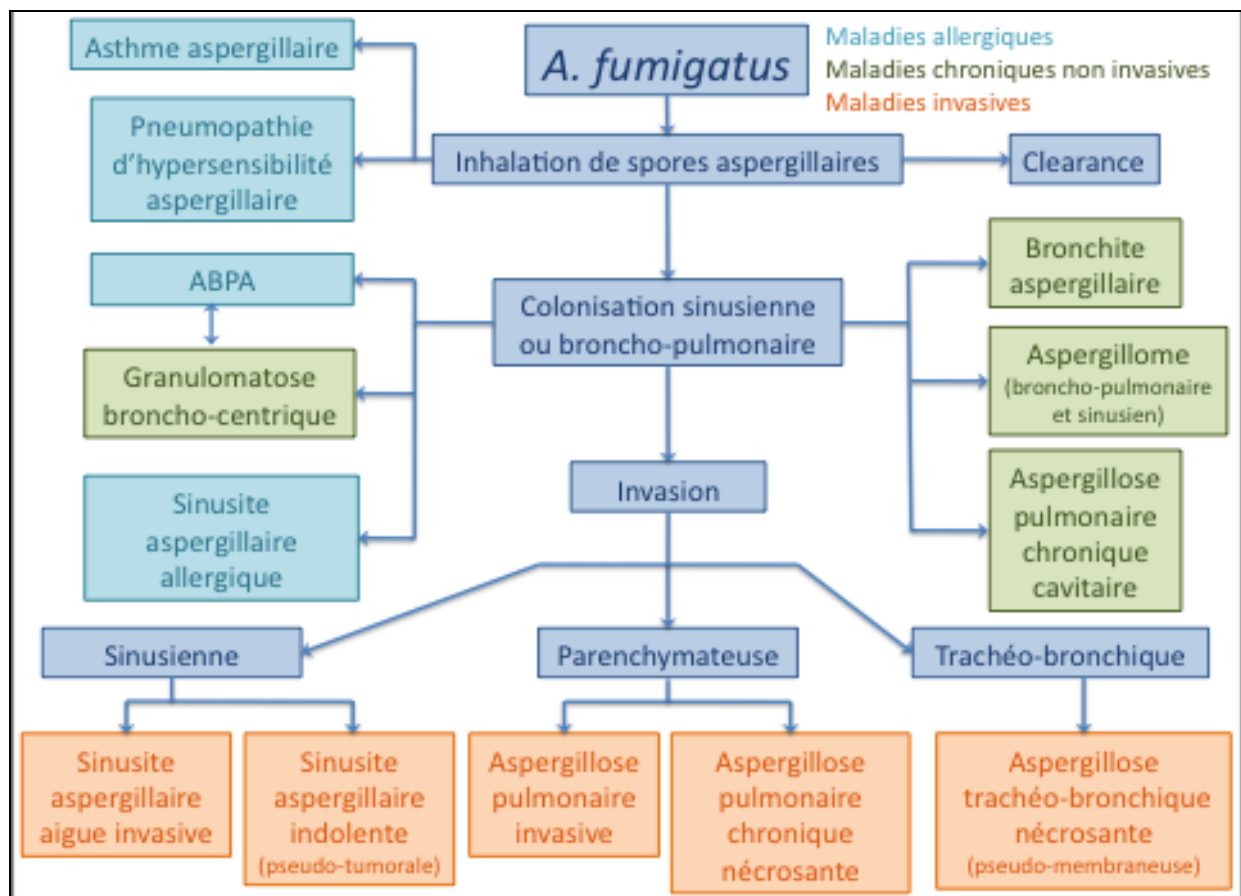


Figure 3 : Pénétration aspergillaire, physiopathologie et maladies aspergillaires [21]

Il faut garder à l'esprit que différentes formes de maladies aspergillaires peuvent être intriquées chez un même patient (aspergillose complexe) [22].

I-D-2)b) Facteur général – Immunodépression et maladies associées

L'immunosuppression sur les PNN [2] prédispose aux formes aspergillaires invasives [23] (tableau 1). Le déficit peut être quantitatif (neutropénie des patients d'hématologie) ou fonctionnel (corticothérapie prolongée, granulomatose septique familiale). L'aspergillose survient également au cours d'immunodépressions profondes (allogreffe de moelle osseuse, traitement immunosuppresseur, transplantation d'organes...).

ATTEINTE	PULMONAIRE	ORL
AIGÛE	Aspergillose pulmonaire invasive	Sinusite aspergillaire aigue invasive
CHRONIQUE	Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante	Sinusite aspergillaire indolente

Tableau 1 : Maladies aspergillaires pulmonaires [17] et ORL [24] chez le patient immunodéprimé.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ABPA

II-A- Épidémiologie et facteurs de susceptibilités de l'ABPA

L'ABPA a été initialement décrite en 1952 par *Hinson* au Royaume Uni chez un patient asthmatique de 37 ans [7]. À côté des facteurs anatomiques (inflammation bronchique chronique) favorisant la colonisation, des facteurs de susceptibilités génétiques sont également en cours de démantèlement.

II-A-1) Susceptibilité clinique

II-A-1)a) Asthme, BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive)

L'asthme, la BPCO et l'emphysème constituent un terrain fragilisé [1, 25]. Le stress oxydatif bronchique (et ses remaniements inflammatoires), le recours à la corticothérapie fréquente altèrent la phagocytose et l'activation macrophagique. Par ailleurs, les infections respiratoires (virales et bactériennes), en altérant la barrière épithéliale, favorisent la colonisation aspergillaire.

* *Asthme*

Différentes entités résultent de l'interaction entre *Aspergillus* spp. et les bronches d'asthmatiques [26].

La fréquence de la colonisation, mal connue, atteindrait 30% des asthmatiques [26].

L'hypersensibilité immédiate (HSI) à *Aspergillus* spp. (tests cutanés ou élévation des IgE spécifiques) concerne 24 à 38% [27–30] des asthmatiques selon les études et la localisation géographique [9, 28]. L'HSI est fréquemment associée [28] à un asthme sévère, une augmentation de l'éosinophilie, des IgE totales et une consommation en corticoïdes supérieure.

La nouvelle entité « SAFS » (*Severe Asthma with Fungal Sensitization*) a été définie par *Denning* [31]. Elle associe asthme sévère, HSI fongique et IgE totales <1000 kUI/mL sans autres critères d'ABPA. Elle nécessite des corticothérapies systémiques fréquentes et peut faire discuter un traitement par itraconazole.

L'ABPA (cf. § III) est souvent diagnostiquée devant un asthme sévère et instable, mais peut aussi l'être lors d'une hospitalisation pour un asthme aigu grave [30]. Sa fréquence est de 1 à 2% chez les asthmatiques, augmentée à 10% en cas de cortico-dépendance [32–34].

Des études sur « les phénotypes asthmatiques » sont en cours [35], avec pour objectif de démanteler la maladie asthmatique en plusieurs sous-types (éosinophilique, induit par exercice, asthme de l'adulte, asthme de l'obèse...). Existe-t-il un phénotype d'asthme prédisposant à l'ABPA ou bien l'ABPA est-elle un phénotype particulier d'asthme hyper-éosinophilique ?

* *BPCO*

Il existe peu de données à ce jour sur la prévalence de l'ABPA dans la BPCO, puisqu'on retrouve principalement des *cases reports* [25, 36, 37]. Seule une étude rétrospective d'*Agarwal* sur 200 patients [38], retrouve 1% (2/100) d'ABPA chez des patients atteints de BPCO, tous stades confondus. Aucun facteur de risque (âge, importance du tabagisme, durée d'évolution de la BPCO) n'a été identifié.

II-A-1)c) Dilatation des Bronches (DDB) et mucoviscidose [18, 39]

Les maladies sources de dilatations bronchiques (indépendamment de l'ABPA) induisent une inflammation bronchique avec stase de mucus qui favorise la colonisation aspergillaire.

La mucoviscidose représente la pathologie la plus pourvoyeuse d'ABPA (8% des patients atteints) [40]. L'atteinte bronchique initiale est due à une dysfonction du canal chlore au pôle apical des cellules épithéliales bronchiques qui conduit à un mucus épais. Ceci perturbe l'activité ciliaire, avec stagnation du mucus, inflammation chronique et destruction épithéliale qui favorise la colonisation aspergillaire. L'ABPA et ses exacerbations sont associées à un déclin accéléré de la fonction respiratoire et du VEMS (Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde) [18].

Les DDB, hors mucoviscidose, peuvent favoriser l'ABPA, mais aucune étude épidémiologique ne décrit cette association.

II-A-2) Susceptibilité génétique

II-A-2)a) Gène du CMH

Plusieurs études [41–43], ont retrouvé une association significative entre le HLA DR2/5 (DRB1*1501, *1503, *1601, *1101, *1104, *1202), présent chez 88% des ABPA *versus* 44% dans la population normale. La physiopathologie est liée à une réaction inflammatoire exacerbée via une présentation antigénique au CMH plus importante. En revanche, l'HLA DQ2 semblerait protecteur.

II-A-2)b) Autres polymorphismes génétiques étudiés [2, 44, 45]

D'autres facteurs génétiques sont à l'étude actuellement : polymorphisme de l'IL4-récepteur, de l'IL10, du surfactant (protéine SP-A2), des TLRs 2/4/9, de l'intégrine β -3, des chitinases, des molécules d'adhésion, des métalloprotéases 33 (ADAM 33), de la filagrine, des cadhérines...

II-B- Environnement et ABPA

Certaines études [46] ont rapporté que l'exposition à forte concentration de certaines moisissures, en particulier domestiques (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* spp.) était un facteur de gravité de l'asthme. Elle augmente la fréquence

des exacerbations (parfois très sévères), le non contrôle de l'asthme et la cortico-dépendance.

Concernant l'ABPA, cette association entre exposition à *Aspergillus fumigatus* et instabilité de la maladie n'est pas clairement définie. Les facteurs favorisant l'importance du « nuage fongique » ont été décrits [16] : humidité avec infiltration d'eau, mauvaise aération, ventilation inadéquate voire contaminée, présence de moisissures (tâches noires...), travaux de rénovation ou de démolition, manipulation de céréales (silos à grains) ou de matériaux organiques en décomposition (compost...).

D'autres agents fongiques moins connus de notre environnement peuvent être responsables de mycoses broncho-pulmonaires allergiques : *Aspergillus nidulans*, *flavus*, *niger*..., *Candida albicans*, *Cladosporium* spp., *Tricosporon* spp., *Schozophyllum* spp... [47].

II-C- Physiopathologie de l'ABPA

Grâce à un facteur de susceptibilité (génétique ou acquis), *Aspergillus* spp. adhère au mucus (interaction PAMPs / TLRs, cf § I-C) puis va libérer des enzymes protéolytiques (cf. § I-B). Celles-ci conduisent à une activation des cellules épithéliales bronchiques, leur détachement de la membrane basale (lyse des intégrines), et à une inflammation avec production d'IL6 (interleukine), IL8 et MCP-1 [2, 10, 48].

Cet environnement cytokinique est favorable à une polarisation TH2 (notamment via MCP-1). Le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles (PNE) [49], la dégranulation mastocytaire et basophile engendrent une toxicité locale par les neuromédiateurs produits (histamine, prostaglandines). L'inflammation bronchique aiguë est à l'origine d'une destruction épithéliale et d'une infiltration des parois par des cellules inflammatoires. La cicatrisation et le remodelage peuvent conduire à long terme à une dilatation des parois bronchiques (DDB), avec abrasion des cellules épithéliales et perte de l'efficacité ciliaire. Les DDB conduisent à une difficulté d'expectoration des sécrétions avec accumulation de matériel en leur sein, et formation de « moules bronchiques ». Ils sont composés de fragments d'hyphes d'*Aspergillus* spp., de macrophages et d'éosinophiles.

L'association des PNE altérés, de la fibrine, et des filaments aspergillaires forme les cristaux de Charcot Leyden. La physiopathologie est schématisée figure 4.

Les cellules dendritiques vont activer les LT (cf. § I-C). Bien que la réponse allergique associée à l'ABPA ait longtemps été considérée comme une réponse LT-CD4 purement TH2, les études récentes montrent que la voie TH1 est également impliquée. Elle conduit à la sécrétion d'interféron γ (mais non d'IL-10) qui induit une inflammation amplifiant la voie TH2 [50].

La coopération LT/LB a été décrite § I-C. La commutation isotypique sera préférentiellement IgE grâce à l'environnement riche en IL4, IL5 et IL13. La production d'IgE est à l'origine de l'hypersensibilité de type 1 de la classification de Gell et Coombs. Bien qu'il existe une activation B spécifique, on constate lors d'une exacerbation une sécrétion d'Ig essentiellement polyclonale. Cela explique que le suivi se fait majoritairement sur les IgE totales et non spécifiques. Des IgG sont également produites (hypersensibilité de type III de la classification de Gell et Coombs), témoignant d'une activation TH1 et de la coopération T/B. Le rôle des IgG et leur implication pathologique est actuellement débattu, et n'est peut être que le témoin de l'activation lymphocytaire B.

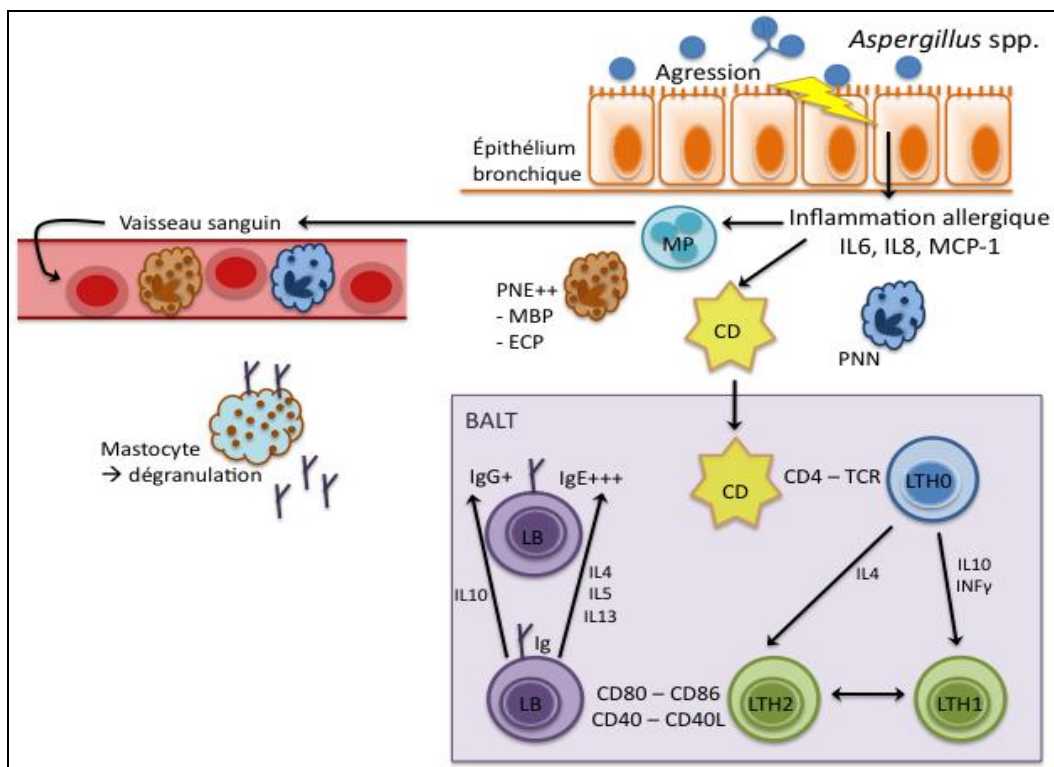


Figure 4 : Interaction entre immunité innée et adaptative. LTH0: lymphocyte TH0, MBP: Major Binding Protein, ECP: Eosinophil Cationic Protein, BALT: Bronchitis Associated Lymphoid Tissue.

III- DIAGNOSTIC DE L'ABPA

L'ABPA est définie par l'association d'un terrain respiratoire compatible, de mécanismes immuno-allergiques anti-aspergillaires, et de modifications clinico-radiologiques. C'est un faisceau d'arguments qui permet de retenir le diagnostic (cf. § IV-B).

III-A- Clinique

L'ABPA survient le plus souvent chez les patients présentant une mucoviscidose ou un asthme instable voire sévère. La dyspnée est invalidante, ne répondant pas aux thérapeutiques classiques et/ou récidivante à l'arrêt de courtes corticothérapies *per os* [9, 51].

L'exacerbation de la maladie respiratoire sous-jacente se traduit par des épisodes de dyspnée sifflante avec à l'examen des sibilants ou des *ronchi*. L'expectoration est classiquement visqueuse, avec émissions de « moules bronchiques » caractéristiques (cf. figure 5). Divers symptômes aspécifiques tels que fièvre, altération de l'état général, douleur thoracique, hémoptysie peuvent être associés.



Figure 5 : Aspect endoscopique de moules bronchiques agglomérés dans une impaction mucoïde

L'ABPA est rarement diagnostiquée à l'état stable, mais souvent au cours d'une exacerbation. Les exacerbations surviennent à une fréquence de 0,92 à 2,2/an environ [5], et augmenteraient en cas d'impactions mucoïdes [4]. Les facteurs précis associés aux exacerbations fréquentes n'ont pas été identifiés à ce jour. Ils pourraient permettre de définir différents phénotypes d'ABPA et avoir des implications thérapeutiques.

III-B- Examens complémentaires

III-B-1) Biologie [52, 53]

III-B-1)a) Éosinophilie

Au cours des exacerbations, l'hyper-éosinophilie sanguine est classique, définie par un taux supérieur à 0,5 G/L [32, 51, 54]. La spécificité est meilleure avec un seuil de 1 G/L [55]. Il existerait une corrélation entre importance de l'hyper-éosinophilie et la présence d'impactions mucoïdes ou de DDB [9, 51, 56].

III-B-1)b) Tests immunologiques

La mesure des anticorps se fait par ELISA (*Enzyme Linked Immunossorbent Assay*) quantitative, *Western Blot*, immuodiffusion radiale, ou immuno-électrophorèse.

** Immunoglobulines E totales*

Le taux d'IgE totales est élevé [57], classiquement > 1000 ng/mL ou > 417 kU/L (1 UI/mL équivaut à 2,4 ng/mL). Le taux serait plus élevé en cas de DDB qu'en leur absence (4950 vs 2800 kUI/L) dans une étude de 86 patients porteurs d'asthme avec ABPA [58]. Un seuil supérieur est retenu dans la mucoviscidose (> 1000 kUI/L) [59]. Cependant, le seuil d'IgE totales permettant de retenir le diagnostic d'ABPA reste sujet à discussion : ce seuil est à 1000 kUI/L pour certains auteurs [51, 54] afin d'augmenter la spécificité au détriment de la sensibilité. Cela permettrait de mieux différencier les SAFS à *Aspergillus fumigatus* des ABPA. Ce seuil pourrait dépendre de l'environnement et de l'ethnie [9].

Le taux d'IgE totales est actuellement un bon indicateur de suivi (stabilité, exacerbation ou rémission). Une élévation > 50% du taux d'IgE totales basal est un critère d'exacerbation reconnu. Le seuil et/ou le taux de décroissance permettant de parler de rémission, n'est pas consensuel, avec un déclin estimé significatif entre 25 et 50% [9, 51]. Le taux d'IgE totales revient exceptionnellement au taux antérieur, le nadir s'élevant progressivement après chaque exacerbation.

Les variations des IgE totales sont plus significatives que celle des IgE spécifiques anti-aspergillaires, à l'inverse de ce qui pourrait être attendu [60] (cf. § II-C).

* Immunoglobulines E spécifiques anti-aspergillaires

Les IgE spécifiques anti-aspergillaires sont de plus en plus utilisées en remplacement des prick tests pour le diagnostic d'HSI. Elles ont en effet une spécificité supérieure [53, 61]. La méthode classique mesure les IgE spécifiques anti-aspergillaires dans leur globalité sans distinguer les fragments reconnus. Le seuil de 0,35 kUI/L [9, 51] a une très bonne sensibilité [9, 51, 54].

La méthode des antigènes recombinants [32] est récente. Les progrès en biologie moléculaire ont permis d'isoler des fragments spécifiques de l'IgE, qui auraient une meilleure valeur diagnostique. Les antigènes rAsp f 2, 4 et 6 sembleraient spécifiques de l'ABPA, alors que rAsp f 1 et 3 seraient plus des marqueurs d'une HSI à *Aspergillus* spp. [18, 61–63]. Les résultats restent discordants entre les études [64].

* Immunoglobulines G anti-aspergillaires [65]

La sérologie aspergillaire est un élément du diagnostic. *Greenberger* [58] rapporte un taux de positivité des anticorps plus élevé chez les ABPA-B que chez les ABPA-S (90 vs 70%). La méthode ELISA permet une détection quantitative des IgG anti-aspergillaires.

Les précipitines aspergillaires, détectées en immuno-électrophorèse, sont qualitatives. Elles sont diagnostiquées par la présence d'un arc (aspect visuel) au niveau des protéines ou enzymes testées.

L'activité catalasique (arc catalasique), correspond à une réaction contre la catalase d'*Aspergillus* spp. [8, 66]. Il existe des réactions croisées entre *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus*, *terreus*, *nidulans* et chez *Scedosporium* spp. Les autres protéines avec activité enzymatique identifiée sont les ribonucléotoxines et les chymotrypsines.

Ces méthodes ne sont pas standardisées, rendant difficiles des comparaisons inter-laboratoires.

III-B-2) Tests allergologiques cutanés

* Prick test [59]

Les prick tests sont le témoin d'une HSI. Ils appartiennent au premier bilan allergologique lorsqu'une allergie IgE médiée est suspectée. Ils consistent à déposer une goutte de solution supposée allergisante (ici, solution d'allergène

d'*Aspergillus fumigatus*) suivi par une effraction de l'épiderme par une lancette stérile à usage unique. Ces tests sont toujours associés à un témoin positif (histamine ou codéine) et négatif (sérum glycérimé). Le test est jugé positif s'il apparaît une papule (et non un érythème) de diamètre >3 mm ou >50% du témoin positif dans les 20 minutes suivant le prick.

* *Intradermoréaction*

L'intradermoréaction est une alternative considérée plus sensible que les prick tests. Elle est à réaliser en 2^{ème} intention car peut, rarement, induire des réactions sévères. Elle consiste à injecter en intra-dermique une solution d'allergène d'*Aspergillus fumigatus* afin de former une « peau d'orange », c'est à dire un aspect d'infiltration cutanée. Les *guidelines* actuelles ne sont pas homogènes [67], recommandant d'injecter 0,04 mL [68] ou 0,02 à 0,05 mL [69] de la solution testée pour former une papule de 4 à 6 mm. Une actualisation des recommandations devrait être publiée prochainement [70]. Le test est jugé positif en cas de majoration de la papule de plus de 3 mm associé à un érythème périphérique (non intégré dans la mesure).

III-B-3) Radiologie [4, 9, 51, 71, 72]

Il existe différentes atteintes, qui témoignent de l'ancienneté de la maladie. La radiographie thoracique est actuellement supplantée par la TDM (tomodensitométrie) thoracique. Cet examen de référence détecte de façon plus sensible les DDB, en reclassant 44% des patients en ABPA-CB [73, 74]. Le tableau 2 résume les anomalies radiographiques retrouvées dans l'ABPA.

En aigu (exacerbation), on observe des infiltrats alvéolo-interstitiels labiles et des impactions mucoïdes (figure 6) plus ou moins denses. L'entité HAM (*High Attenuation Mucus plugs-in*) est pathognomonique [54], définie par des impactions mucoïdes hyperdenses (densité en unité hounsfield supérieure aux muscles du squelette axial). Elles peuvent ou non engendrer des troubles ventilatoires d'aval. Des atélectasies lobaires voire pulmonaires peuvent être secondaires à des bouchons muqueux proximaux. Les images de bronchiolite (micronodules branchés « arbre en bourgeon », figure 7) ne sont pas rares ; une miliaire [75] est exceptionnelle.



Figure 6 : Radiographie thoracique, HAM*

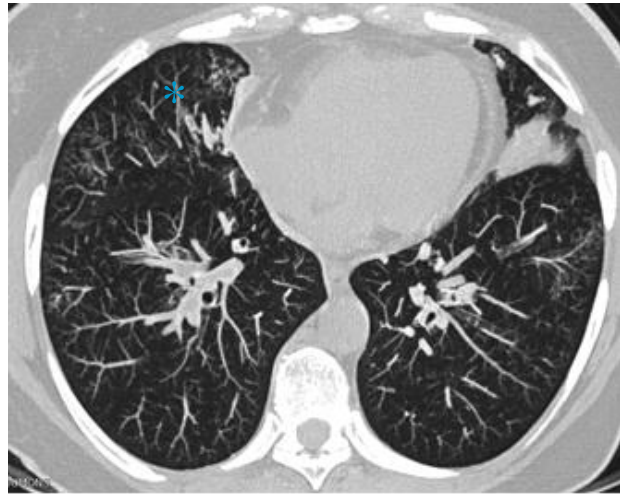


Figure 7 : TDM, bronchiolite*

Les impactions mucoïdes peuvent se chroniciser, et favoriser la formation de bronchiectasies, définies par :

- un diamètre de la bronche supérieur à celui de l'artère pulmonaire adjacente
- une non réduction du diamètre bronchique vers la périphérie sur au moins 2 cm après une division
- et des bronches visibles en périphérie à moins de 1 cm de la plèvre

Elles ont une morphologie variable (figure 8) : cylindrique (figure 9), mais aussi variqueuse (figure 10) voire kystique (figure 11). Le critère diagnostique de bronchiectasie centrale (à moins de 50% de l'épaisseur du parenchyme pulmonaire) est remis en question puisque la TDM thoracique identifie des bronchiectasies distales de façon isolée ou associée dans 40% des cas [51, 76]. On peut noter des calcifications (secondaires à des HAM chroniques), des images de fibroses et des aspergillomes associés au sein de cavités séquellaires.

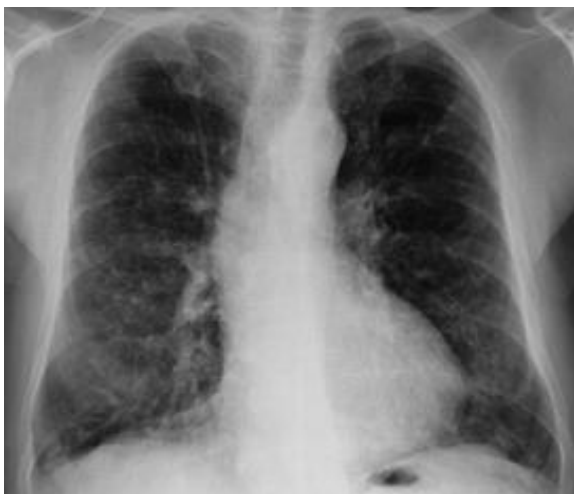


Figure 8 : Radiographie thoracique, DDB diffuses

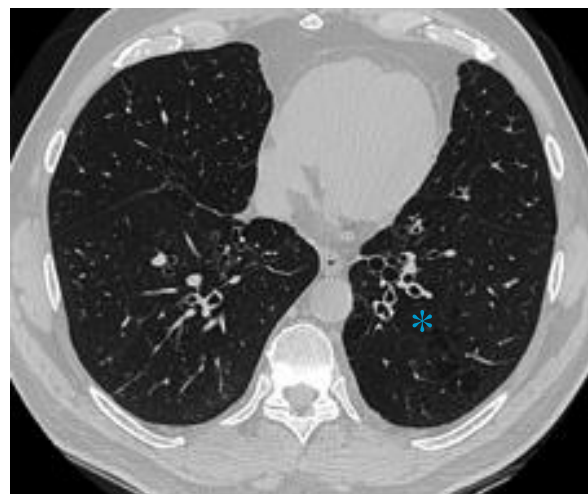


Figure 9 : TDM, DDB cylindriques*

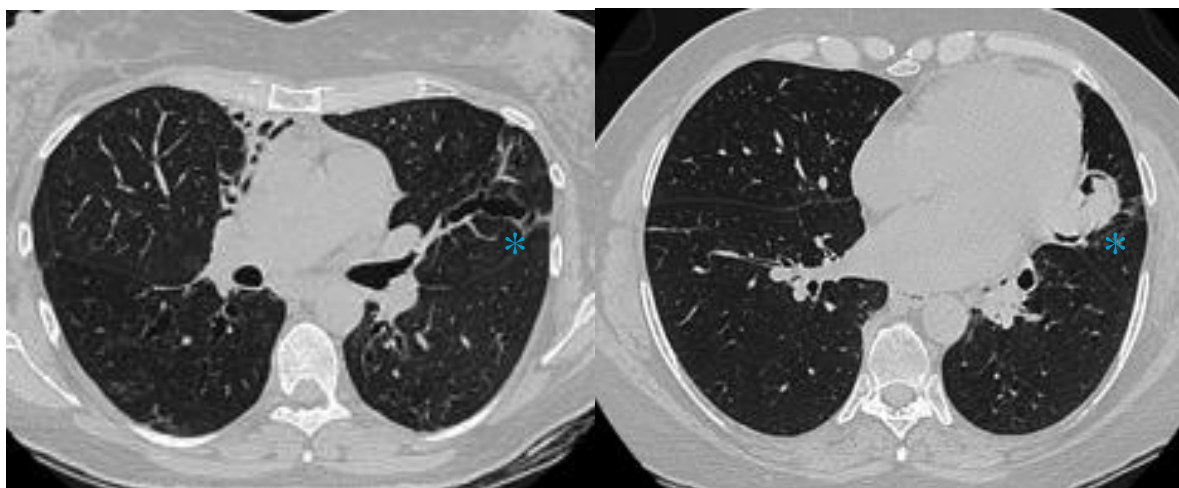


Figure 10 : TDM, DDB variqueuses*

Figure 11 : DDB kystique avec HAM*

Anomalie Aigües	Anomalies Chroniques
Infiltrat alvéolo- interstitiel	Bronchectasies centrales et/ou périphériques
Bronchiolite	Calcifications
Atélectasie	Fibrose (images cavitaires, aspergillome)
Trappage expiratoire	
Impactions mucoïdes ou HAM	

Tableau 2 : Anomalies radiographiques et scanographiques aigües et chroniques de l'ABPA

Divers scores de sévérité tomодensitométriques des bronchectasies ont été décrits. Le score de *Bhalla* [77] (1991), quantifie les bronchectasies et les modifications associées (infiltrats péri-bronchiques, comblements endobronchiques...). Le score de *Brody II* [78] décrit les mêmes aspects en rajoutant le piégeage expiratoire, ce pour chaque lobe, avec un total sur 243. Les études ultérieures [79–82] réalisées pour valider ces scores sont discordantes sur leur rôle pronostique respiratoire. De plus, leur complexité les rend difficiles à utiliser en pratique quotidienne.

Une étude récente [83] a réévalué l'intérêt du BSI (*Bronchiectasis Severity Index*) sur une large cohorte prospective de 608 patients. Il est simple, sur 18 points (tableau 3), et peut être calculé en quelques minutes. Il évalue pour chaque lobe l'aspect morphologique des bronchectasies (cylindriques, varicosiformes, kystiques). Il s'inspire d'un score de sévérité des bronchectasies corrélant les anomalies anatomopathologiques et bronchographiques [84]. Décrit par *Reid* en 1950, il a déjà été utilisé dans d'autres cohortes, mais non validé [76]. Les résultats

de l'étude permettent de définir une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic Curves*) avec une bonne sensibilité et spécificité (aire sous la courbe à 0,8). Trois groupes (léger 0-4, modéré 5-9 et sévère >9) sont individualisés, corrélés positivement et de façon croissante avec la mortalité, les hospitalisations et le nombre d'exacerbation. Dans un 2^{ème} temps, l'étude a validé cet index sur 4 autres cohortes rétrospectives indépendantes.

Morphologie des broncheectasies	Points	Nombre de lobe atteint	Total
Cylindrique	1	x	1x
Varicosiforme	2	y	2y
Kystique	3	z	3z
Total des lobes* et des atteintes			1x+2y+3z /18

Tableau 3 : Classification *Bronchiectasis Score Index* (BSI) [83]

(* A droite lobe supérieur, moyen et inférieur ; à gauche lingula, culmen, et lobe inférieur)

L'identification de marqueurs plus spécifiques pourrait permettre de considérer les DDB non comme un critère diagnostique, mais comme une complication de l'ABPA. Les broncheectasies sont la conséquence d'un diagnostic tardif et non une lésion initiale.

III-B-4) Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR)

III-B-4)a) Spirométrie et pléthysmographie

Les mesures EFR avec spirométrie (VEMS ; CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle) et pléthysmographie (CPT : Capacité Pulmonaire Totale, DLCO : *Diffusion of Lung Carbon monOxyde*) montrent une atteinte mixte. L'atteinte est initialement obstructive prédominante (baisse du VEMS et du VEMS/CVF). Puis elle devient mixte (baisse de la CVF et de la CPT) avec la progression vers des formes chroniques (DDB et fibrose). Les troubles de diffusion (chute de la DLCO) apparaissent aux stades tardifs, lors d'atteinte fibrosante [85].

III-B-4)b) Mesure du NO exhalé ONLINE [86]

La technique de mesure du NO exhalé a été développée depuis 1991. Le taux de NO exhalé est augmenté chez les atopiques, avec ou sans asthme. Il

semble corrélé à l'hyperréactivité bronchique et au taux d'éosinophiles dans l'expectoration chez les sujets vierges de corticothérapie. Le NO est produit dans tout l'arbre respiratoire, avec une concentration moindre dans les alvéoles que dans les voies aériennes supérieures. La concentration gastrique est également importante, mais ne semble pas interférer dans les dosages de NO exhalé.

Afin d'obtenir des valeurs reproductibles, la mesure de NO exhalé doit être faite avant toute spirométrie, chez un patient à jeun (boisson, alimentation et tabac) 1h avant l'examen, à une même période de la journée (variation circadienne).

Le gaz inhalé doit contenir moins de 5 ppb de NO. Le patient doit être installé confortablement, avec un embout buccal occlusif et adapté. Il doit inspirer jusqu'à sa capacité pulmonaire totale en 2 à 3 secondes. Lors de l'expiration, il faut qu'il existe une pression à l'embout buccal d'au moins 5 cmH₂O pour garantir la fermeture du voile du palais et éviter la contamination du NO exhalé par le NO nasal. Le débit idéal expiratoire est maintenu constant à 0,05 L/sec, grâce à l'imposition d'une résistance expiratoire. Lors de l'enregistrement, il peut exister un pic par effet *washout*. Puis survient un plateau, qui doit durer au moins 4 secondes pour valider la technique, avec un volume >300 mL chez l'adulte. Le plateau est idéalement évalué à 3 secondes (soit après 0,15 L). La variation du plateau doit normalement être de moins de 10%.

On distingue la technique ONLINE, qui enregistre le taux de NO en continu, et la technique OFFLINE, pendant laquelle le NO exhalé est recueilli dans un réservoir et analysé secondairement (technique moins fiable).

III-B-4)c) Intérêt potentiel du NO exhalé

Les réactions inflammatoires liées à la pénétration aspergillaire mettent en jeu des mécanismes oxydatifs avec la production des métabolites dérivés de l'oxygène et du cycle du NO. Le NO est le résultat d'une production constitutive et inductible par la NO synthase. Le NO exhalé est le reflet de cette production endobronchique et donc des variations d'inflammation locale.

L'intérêt du NO exhalé comme reflet de l'inflammation bronchique est démontré dans l'asthme, mais a des limites. On sait que, comme l'asthme, l'ABPA est une inflammation essentiellement TH2 avec participation TH1. Le NO exhalé a permis d'identifier des phénotypes d'asthme sévère [87] caractérisés par un âge

plus jeune, un asthme atopique, une hyperréactivité bronchique supérieure, une hyper-éosinophilie majorée, et une distension plus importante. Le NO augmente avec le non contrôle de l'asthme [88, 89]. *Smith* retrouvait dans une étude prospective [90] que le suivi par NO selon un seuil d'exacerbation de 35 ppb [88], permettait une épargne cortisonique sans modifier le contrôle de l'asthme. *Moore* [91] a également objectivé une association entre élévation du NO exhalé et atopie, élévation des IgE totales, et prick tests positifs, ce qui sous-tend un profil plus allergique. L'élévation du NO exhalé semble plus corrélé à l'atopie qu'à l'asthme lui-même, avec un possible sous-groupe de patients plus sévères parmi ces atopiques [92]. Son utilisation n'est pas recommandée en routine [93], en partie du fait de son manque de spécificité. Il est augmenté dans les infections ; à l'inverse, il diminue chez les patients tabagiques et en cas de broncho-constriction. Il n'existe pas de données à ce jour chez les patients ABPA.

III-B-5) Examen des expectorations induites

L'expectoration induite permet une analyse des cellules bronchiques recueillies après un aérosol hypertonique. On peut ainsi réaliser une formule cellulaire et avoir des prélèvements infectieux plus profonds et plus distaux qu'un simple ECBC.

III-B-5)a) Technique de l'expectoration induite [94, 95]

L'expectoration induite est précédée d'une inhalation de $\beta 2$ agoniste et d'une spirométrie rapide afin de valider la sécurité de l'examen. Puis un aérosol de sérum salé hypertonique à 4,5% pendant 3 périodes de 7 minutes est administré. Les crachats produits au décours sont immédiatement analysés avec séparation des cellules et de la salive. Les cellules sont centrifugées, incubées avec du DTT (dithiothreitol) à 0,1%, filtrées par des tamis cellulaires de 40 μm , lavées, puis remises en suspension à une concentration des 10^6 cellules/mL. Les cellules nucléées sont ensuite décomptées. L'échantillon est jugé valide s'il existe >50% de cellules viables et une contamination par les cellules salivaires <20%. La durée de la technique est de 2h. La valeur normale du taux d'éosinophiles dans les crachats est de 0,6% +/- 0,8%.

III-B-5)b) Analyse de l'expectoration

L'objectif de l'expectoration induite est d'obtenir le profil cytologique de la réaction inflammatoire endo-bronchique. Cela permettrait de mieux connaître les mécanismes inflammatoires et donc de cibler les thérapeutiques. Les études chez des patients asthmatiques (sans ABPA) [96], retiennent un taux d'éosinophile >3% (ou 4% [88]) comme un critère d'exacerbation. Néanmoins, cette analyse reste du domaine de la recherche [95].

Concernant l'ABPA, un taux d'éosinophiles élevé est également attendu, mais les données actuelles concernant l'ABPA sont rares [6]. L'inflammation éosinophile augmenterait en cas d'exacerbation et diminuerait après une corticothérapie.

III-B-6) Analyse mycologique de l'expectoration

L'analyse mycologique peut être réalisée après un examen de crachat standard, ou au décours de l'expectoration induite. L'*Aspergillus* spp. est présent chez 50% des patients ABPA [52], particulièrement lors des exacerbations. C'est un critère mineur de diagnostic (cf. § IV-A). Cette analyse garde son intérêt pour la réalisation d'un anti-fongigramme, élément essentiel du fait de l'évolution des résistances développées par *Aspergillus* spp. On rappelle que les patients asthmatiques ou BPCO peuvent avoir une colonisation à *Aspergillus* spp. sans ABPA.

IV- CRITÈRES DIAGNOSTIQUES, CLASSIFICATION, ÉVOLUTION

IV-A- Historique des critères diagnostiques pour le diagnostic d'ABPA

L'évolution des critères diagnostiques est résumée dans le tableau 4.

IV-A-1) Initialement décrits

Le diagnostic d'ABPA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. Les critères diagnostiques ont été décrits en premier lieu par *Rosenberg Patterson* en 1977, avec diagnostic certain si présence de 6 critères majeurs [97].

* Critères majeurs :

- Réaction cutanée immédiate à *Aspergillus fumigatus*
- Élévation du taux d'IgE totales > 1000 ng/mL (=417 kUI/L)
- Élévation des taux d'IgE et/ou IgG spécifiques anti-aspergillaires
- DDB proximales
- Anticorps précipitants anti-aspergillaires
- Opacités labiles pulmonaires
- Hyper-éosinophilie sanguine > 1000/mm³

* Critères mineurs

- Présence d'*Aspergillus* spp. dans les expectorations
- Expectorations de moules bronchiques
- Réaction cutanée retardée aux antigènes aspergillaires (type III)

IV-A-2) Critères diagnostiques actuels

Les critères diagnostiques actuels [2, 53, 61] selon *Greenberger*, hors mucoviscidose, nécessitent la présence :

- d'un asthme
- de prick tests positifs à *Aspergillus* spp. (HS type I)
- d'IgE totales > 417 kUI/L
- d'une élévation des IgE spécifiques ou IgG anti-aspergillaires
- d'infiltrats radiologiques avec ou sans DDB (ABPA-S ou ABPA-CB)

Des critères additionnels sont discutés, comme l'hyper-éosinophilie sanguine, les précipitines anti-aspergillaires, la présence de DDB obligatoires ou non, les impactions mucoïdes, la présence d'*Aspergillus* spp. dans les crachats. D'autres auteurs classent ces signes en critères variables et constants [16, 98].

Au sujet des patients atteints de mucoviscidose, le diagnostic d'ABPA repose sur des critères bien définis par la *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conferences* [18] du fait des spécificités de la maladie et des nombreux diagnostics différentiels possibles.

IV-A-3) Nouveaux critères diagnostiques [51]

Des nouveaux critères diagnostiques ont été publiés en avril 2013 par le groupe d'expert ISHAM (*International Society for Human and Animal Mycology*) dirigé par *Agarwal*, définis comme suit :

- 1 terrain prédisposant obligatoire : asthme ou mucoviscidose
- 2 critères obligatoires :
 - HSI à *Aspergillus* spp. défini par des tests cutanés positifs ou des IgE spécifiques anti-aspergillaires positives
 - Élévation des IgE totales >1000 kUI/L
- 2 des 3 des autres critères suivants :
 - Précipitines anti-aspergillaires ou IgG anti-aspergillaires positives
 - Opacités radiographiques cohérentes avec le diagnostic d'ABPA :
 - labiles : nodule, infiltrat, opacités en doigt de gant
 - ou fixées : DDB ou fibrose
 - Hyper-éosinophilie >500/mm³ (patients vierges de corticothérapie)

Si tous les autres critères sont présents, des IgE totales <1000 kUI/L sont admises.

Des algorithmes (figure 12) ont été proposés pour aider au diagnostic précoce [45].

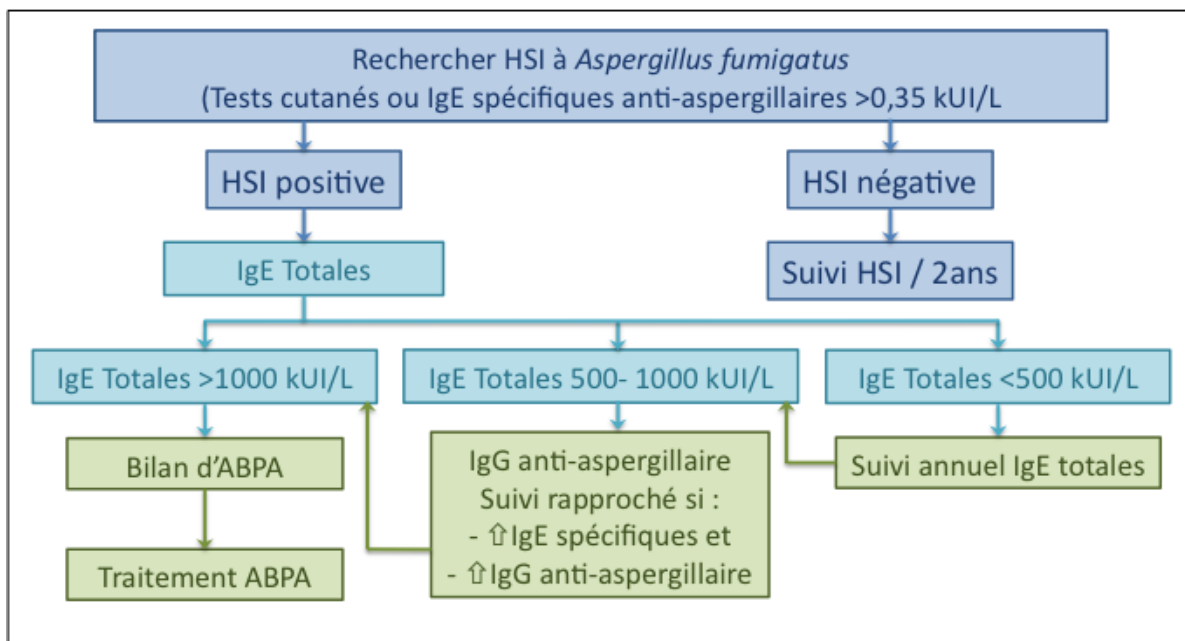


Figure 12 : Algorithme proposé pour le diagnostic précoce d'ABPA chez les asthmatiques

Paterson [97]	Greenberger [61]	Germaud [98]	Agarwal [51]
<u>Majeurs</u>	<u>Majeurs (obligatoires)</u>	<u>Constants</u>	<u>Majeurs (obligatoires)</u>
- Tests cutanés + - IgE _T > 417 kUI/L - ↑ IgE _S et/ou IgG _S - DDB proximales - Précipitines - Infiltrats Rx labiles - HE > 1000/mm ³	- Asthme - Prick tests + - IgE _T >417 kUI/L - ↑ IgE _S et/ou IgG _S - Infiltrats RT +/- DDB	- ATCD respiratoires et/ou exposition aux spores <i>Asp</i> - HSI / <i>Aspergillus</i> (tests cutanés ou IgE _S) - IgE _T élevées - TDM : DDB	- Terrain : Asthme ou mucoviscidose - HSI / <i>Asp</i> (tests cutanés ou IgE _S) - IgE _T >1000 kUI/L
<u>Mineurs</u>	<u>Accessoires</u>	<u>Variables</u>	<u>Autres (2/3)</u>
- <i>Asp</i> dans crachats - Moules bronchiques - HSR / <i>Asp</i>	- HE - Précipitines + - <i>Asp</i> dans crachats - HAM	- Dyspnée +/- moules bronchiques - Rx /TDM : infiltrats labiles, atelectasie, HAM, bronchiolite - <i>Asp</i> dans crachats - HE - IgE _T >50% _{base} ou >417 kUI/L - Précipitines ou IgG _S	- Précipitines ou IgG _S - Rx évocatrice (nodules / infiltrats / opacités en doigt de gant labiles, DDB ou fibrose) - HE >500/mm ³ (vierge de corticothérapie)
Diagnostic si 6 critères majeurs	Diagnostic si critères majeurs		Diagnostic si critères majeurs et 2/3 autres Si tous présents, IgE <1000 UI/mL admises

Tableau 4 : Synthèse de l'évolution des critères diagnostiques

IgE_T : IgE totales ; IgE/IgG_S : IgE/IgG spécifiques anti-aspergillaires ; HE : Hyperéosinophilie ; RT : Radiographie ; Asp : *Aspergillus* ; HSR : Hypersensibilité Retardée

IV-B- Historique des classifications biologiques et radiologiques d'ABPA

L'évolution des classifications est résumée dans le tableau 5.

IV-B-1) Historiques des classifications

Des sous-types d'ABPA ont par la suite été identifiés afin d'isoler des patients à pronostic et évolution différents.

Greenberger [61] a décrit 2 sous types d'ABPA chez les asthmatiques :

- les ABPA séropositives (ABPA-S) qui n'ont pas de DDB
- les ABPA avec DDB centrales (ABPA-CB)

Schwartz [29], lors d'une étude prospective portant sur 100 patients asthmatiques ayant une HSI à *Aspergillus fumigatus* identifiait 28 patients atteints

d'ABPA. Parmi eux, 64% étaient classés ABPA-S et 36% d'ABPA-CB (*Central Bronchiectasis*).

Kumar [99] dans une étude de suivi de 2 ans chez 18 patients individualisait un 3^{ème} sous-groupe de plus mauvais pronostic associant DDB et autres anomalies radiologiques (ABPA-CB-ORF pour *Other Radiologic Feature*). Il notait une moindre sévérité des formes d'ABPA-S qui ne progressaient pas vers des anomalies radiologiques fixées. Dans une autre cohorte rétrospective récente de 112 patients [100], il a objectivé des taux d'IgE totales / spécifiques anti-aspergillaires et un pourcentage de précipitines sériques positives croissants dans ces 3 groupes. Les valeurs respectives étaient les suivantes dans le groupe ABPA-S (1020 kUI/L ; 3,44 kUI/L ; 68%), ABPA-CB (3700 kUI/L ; 20,65 kUI/L ; 79.6%) et ABPA-CB-ORF (14 330 kUI/L ; 42,24 kUI/L ; 92%). Il explique ces résultats par une inflammation systémique plus importante en cas d'atteinte parenchymateuse évoluée.

Agarwal [101] a proposé en 2010 une classification ABPA-HAM avec ce sous-groupe qui s'ajouterait à la classification de *Greenberger*. Dans son étude rétrospective de 134 patients ABPA, il a démontré que la présence de DDB et d'HAM étaient des facteurs prédictifs d'exacerbations fréquentes. Le sous-groupe ABPA-ORF de *Kumar* n'était pas prédictif de sévérité dans cette étude.

IV-B-2) Classification actuelle

Le groupe d'expert ISHAM a récemment proposé une nouvelle classification en 4 groupes [51] : ABPA-S (*serological*), ABPA-B (*bronchiectasis*), ABPA-HAM et la nouvelle ABPA-CPF (*Chronic Pleuro-pulmonary Fibrosis*). Cette dernière entité se rapproche de l'ABPA-ORF en étant plus spécifique, correspondant aux stades séquellaires (fibrose, DDB de traction, anomalies pleurales fixées...).

Greenberger, 1986 [61]	Autres	Agarwal, 2013 [51]
ABPA-S	ABPA-HAM, 1991 [99]	ABPA-S
ABPA-CB	ABPA-ORF, 2013 [101]	ABPA-B
-	-	ABPA-HAM
-	-	ABPA-CPF

Tableau 5 : Synthèse de l'évolution des classifications

IV-C- Historique des stades évolutifs de l'ABPA

L'historique des stades évolutifs de l'ABPA est résumé dans le tableau 6.

IV-C-1) Stades évolutifs classiques

Patterson [97] a été le premier à décrire l'évolution de l'ABPA selon son ancienneté, la présence de séquelles et les thérapeutiques nécessaires. Ces stades décrivent l'évolution naturelle de l'ABPA.

Le stade 1 correspond à l'exacerbation aiguë conduisant au diagnostic, associant une détérioration clinique avec les critères biologiques et radiologiques décrits ci-dessus.

Le stade 2 est la rémission que l'on observe sous traitement, avec diminution des signes clinico-biologiques et régression des signes radiologiques transitoires. On considère la rémission si les IgE totales diminuent de >25% [51]. Il peut exister des discordances temporelles entre rémission clinique, biologique et radiologique [102].

Le stade 3 est défini par la 2^{ème} exacerbation suivi à nouveau de rémission.

Le stade 4 correspond à une ABPA cortico-dépendante.

Le stade 5 est l'état de fibrose séquellaire tardif, avec atteinte parenchymateuse cicatricielle, altération irréversible du VEMS, et pronostic sombre.

IV-C-2) Stades évolutifs proposés par le groupe ISHAM [51]

Dans des recommandations récentes, les anciens stades évolutifs sont modifiés et fragmentés. Néanmoins, ceux-ci n'ont pas été validés à ce jour.

Le stade 0 a récemment été ajouté pour décrire les asthmatiques asymptomatiques chez qui un bilan d'ABPA est réalisé de façon systématique et revient positif.

Le stade 1 (1^{ère} exacerbation) est subdivisé en deux sous-groupes avec (a) ou sans (b) impactions mucoïdes.

Le stade 2 est inchangé (1^{ère} rémission).

Le stade 3 est défini par une nouvelle exacerbation, qui survient souvent dans les 6 à 12 mois. Les patients qui ont des aspergillomes ou des impactions mucoïdes sont plus à risque de présenter des exacerbations fréquentes. L'exacerbation est définie par des signes clinico-radiologiques associés à une élévation de >50% des IgE totales.

Le nouveau stade 4 correspond à une rémission du stade 3, c'est à dire l'absence de rechute dans les 6 mois suivants l'arrêt des thérapeutiques.

Le nouveau stade 5 englobe les patients difficilement contrôlés qui nécessitent des thérapeutiques régulières pour l'asthme ou l'ABPA. Deux sous-groupes sont proposés : (a) les patients « ABPA traitement-dépendant » et (b) les patients ABPA avec « asthme cortico-dépendant ».

Le nouveau stade 6 correspond à l'ancien stade 5, soit les lésions fibrosantes et/ou les broncheectasies de traction.

Stades [97] « classique »	Stades selon Agarwal [51]	Définition
-	0	Patient asymptomatique avec bilan positif
1	1	1 ^{ère} exacerbation
	1a	Avec impaction mucoïde
	1b	Sans impaction mucoïde
2	2	1 ^{ère} rémission
3	3	Nouvelle exacerbation (élévation IgE _{base} >50%)
-	4	Rémission de stade 3, sans rechute dans les 6 mois
4	5	ABPA traitement-dépendant (rechutant rapidement à l'arrêt)
	5a	ABPA traitement-dépendant (antifongiques)
	5b	ABPA avec « asthme cortico-dépendant »
5	6	Fibrose séquellaire, DDB de traction

Tableau 6 : Synthèse des différents stades évolutifs proposés

V- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

V-A- Diagnostics différentiels d'une exacerbation d'ABPA

Jusque dans les années 1980, la phase initiale de l'ABPA, associant altération de l'état général, hémoptysies, et infiltrat apical, a souvent fait évoquer la tuberculose.

Les aspects radiologiques initiaux d'atélectasie pulmonaire, d'HAM peuvent faire évoquer une tumeur.

Au cours de l'évolution, la difficulté est surtout liée à une surinfection bronchique virale ou bactérienne sur DDB.

Les diagnostics différentiels principaux sont résumés dans le tableau 7 [93, 103].

Diagnostic différentiel	Clinique spécifique	Examen complémentaire
Exacerbation Allergique	Contexte	CRP normale
Surinfection bactérienne	Fièvre absente Pas de crépitants	Pas de foyer radiologique CRP modérément augmentée, ECBC
Infection virale	Fièvre élevée Syndrome grippal Foyers de crépitants +/-	CRP augmentée ECBC Écouvillon naso-pharyngé
Tuberculose	AEG, sueurs, hémoptysies	Infiltrats des lobes supérieurs, cavernes BK crachats, CRP augmentée
Décompensation cardiaque	Antécédent cardiaque Crépitations bilatéraux Prise de poids, oedèmes	Radiographie évocatrice BNP élevé
Cancer	AEG, douleur, hémoptysie	Syndrome inflammatoire TDM thoracique Endoscopie bronchique
Autres formes aspergillaires	Contexte Immunodépression	Sérologie, antigénémie aspergillaire Radiographie / TDM

Tableau 7 : Diagnostic différentiel d'une exacerbation d'ABPA (ECBC : Examen cyto-bactériologique des crachats, BK : examen mycobactériologique, BGA : bilan gazeux artériel)

V-B- Diagnostics différentiels d'une élévation des IgE totales

Les principales causes d'élévation des IgE totales sont précisées dans le tableau 8 [59, 104].

Diagnostic différentiel	Clinique spécifique	Examen complémentaire
Atopie sévère	Terrain atopique	Elévation des IgE spécifiques (pollens, graminées...)
Autres mycoses broncho-pulmonaires allergiques	Terrain et clinique identiques	IgE spécifiques et tests cutanés du <i>fungi</i> en cause positifs
Syndrome de Buckley	Déficit immunitaire Infections (Staphylocoque ++)	Mutation STAT3 Exploration immunitaire
Cancer, hémopathie	Contexte	Selon orientation

Tableau 8 : Diagnostics différentiels d'une élévation des IgE totales

V-C- Diagnostics différentiels d'une hyper-éosinophilie

Les principales causes d'hyper-éosinophilie avec atteinte respiratoire sont développées dans le tableau 9 [105–107].

Diagnostic différentiel		Clinique spécifique	Examen complémentaire
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss)		Asthme Hyper-éosinophilie > 1000/mm ³ Atteinte systémique	ANCA Biopsie cutanée, ORL ou rénale (selon organe cible)
Poumon éosinophile chronique (Maladie de Carrington)		Début subaigu AEG	Radiographie : infiltrat alvéolaires périphériques en OAP inversé LBA : éosinophilie > 25% Hyper-éosinophilie sanguine
Poumon éosinophile aigu idiopathique		Sujet jeune Début ou majoration tabagisme Pneumopathie interstitielle Dyspnée et hypoxie voire SDRA	LBA : hyper-éosinophilie > 25% Hyper-éosinophilie sanguine retardée
Parasitose		- Autochtone : toxocarose, taeniase, distomatose, ascaridiose, trichinose - Tropicale : anguillulose, ankylostomose, bilharziose, filariose, paragonimase	Examen parasitologique selles Sérologie toxocarose, distomatose, anguillulose et autres selon voyages Test thérapeutique à l'ivermectine
Médicamenteux Toxique		Toxiques : cocaïne, héroïne, huiles toxiques Post-radique : délai 1 à 10 mois	Régression à l'arrêt
SHE	Lymphoïde	Atteinte cutanée	Augmentation IgE, IL5 Clone TH2 Ttt: mepolizumab, corticoïdes
	Myéloïde	Ulcération muqueuse Hépto-splénomégalie Fibrose endomyocardique	Protéine de fusion Fip111-PDGRα Augmentation B12, tryptase, Anémie, thrombopénie Ttt : imatinib, hydroxyurée
Cancer, hémopathie		Contexte	Biologie, imagerie
UIP, PO		Signes respiratoires	TDM

Tableau 9 : Diagnostics différentiels d'une hyper-éosinophilie

LBA : Lavage broncho-alvéolaire ; SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ; UIP : Usual Interstitial Pneumonia ; PO : Pneumonie Organisée ; Ttt : traitement

V-D- Diagnostics différentiels des dilatations des bronches

De nombreuses maladies (tableau 10) peuvent entraîner des dilatations bronchiques selon leur caractère local ou diffus [108]. Un bilan systématique doit être réalisé afin de ne pas méconnaître une cause curable (déficit immunitaire surtout).

	Diagnostic différentiel	Clinique spécifique	Examen complémentaire
L O C A L	DDB post BK	Antécédents	Adénopathies calcifiées, rétraction des sommets (lobe moyen, Sd Brock)
	DDB obstructive	Tumeur, compression intrinsèque ou extrinsèque	TDM Endoscopie
D I F F U S	Mucoviscidose	- Pédiatrie : bronchorrhée, insuffisance pancréatique exocrine, trouble de croissance staturo-pondérale - Adulte : DDB évoluées, troubles de fertilité, enquête familiale	- Test à la sueur - Test génétique
	DDB post-infectieuse	Antécédents (coqueluche ++, virose ou infection bactérienne sévère)	Bilan étiologique négatif
	Déficit immunitaire (déficit Ig, DICV)	Infections itératives, atteinte digestive (diarrhées)	Dosage pondéral Ig, sous classes Ig, exploration lymphocytaire
	Polyarthrite Rhumatoïde	Atteinte articulaire Signes systémiques	Radiographie mains, pieds AAN, anti-CCP, FR
	Bronchectasie traction	PID, post-radique	TDM (rétraction)
	MICI	Atteinte digestive connue	TDM : +/- bronchiolite associée

Tableau 10 : Diagnostics différentiels de l'étiologie des DDB

BK : Bacille Koch ; DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable ; PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, Sd : Syndrome, AAN : Anticorps anti-nucléaires ; anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrulinés ; FR : Facteur rhumatoïdes

VI- TRAITEMENT [51, 52, 109]

L'objectif d'un diagnostic et d'un traitement précoce est de limiter le handicap respiratoire en diminuant le nombre, la durée des exacerbations et les séquelles. Il existe deux axes thérapeutiques majeurs actuellement, basés sur le traitement anti-inflammatoire et l'éradication fongique.

VI-A- Traitement anti-inflammatoire

Le traitement anti-inflammatoire est basé sur les corticoïdes, première fois utilisés par *Sarfstein* en 1973 dans cette indication. Les schémas thérapeutiques habituels (tableau 11) recommandent l'administration de 0,5 mg/kg [32] (ou 0,7 mg/kg [51] selon les recommandations) pendant 2 semaines (dose de charge), avec une décroissance lente sur 6–8 semaines voire 6 mois.

L'intérêt des corticoïdes inhalés a été investigué, sans que des études puissent démontrer de façon suffisante leur bénéfice. Ils font partie du traitement de l'asthme. Leur intérêt dans l'ABPA de façon spécifique reste peu clair, et les

cohortes de faible puissance [110]. Dans l'étude récente d'*Agarwal* [111], la corticothérapie inhalée semblait insuffisamment efficace dans le contrôle des exacerbations d'ABPA chez les patients asthmatiques (0 contrôlés sous corticoïdes inhalés *versus* 2 partiellement et 19 contrôlés après corticothérapie orale, sur 21 patients ABPA-S).

VI-B- Traitements anti-fongiques

VI-B-1) Mécanismes d'actions des antifongiques [112, 113]

Les principales cibles des antifongiques sont illustrées dans la figure 13, qui rappelle les constituants cellulaires des *fungi*.

Les azolés (itraconazole, voriconazole, posaconazole) bloquent la synthèse de l'ergostérol, composant primordial de la membrane des fungi. Ils inhibent la 14- α déméthylase produite par le Cyp 51.

Les echinocandines (caspofungine, micafungine) inhibent la synthèse de $\beta(1,3)$ -D-glucane, composant essentiel de la paroi des champignons.

L'amphotéricine B est un polyène qui complexe l'ergostérol, augmente la perméabilité membranaire qui conduit à une lyse fongique.

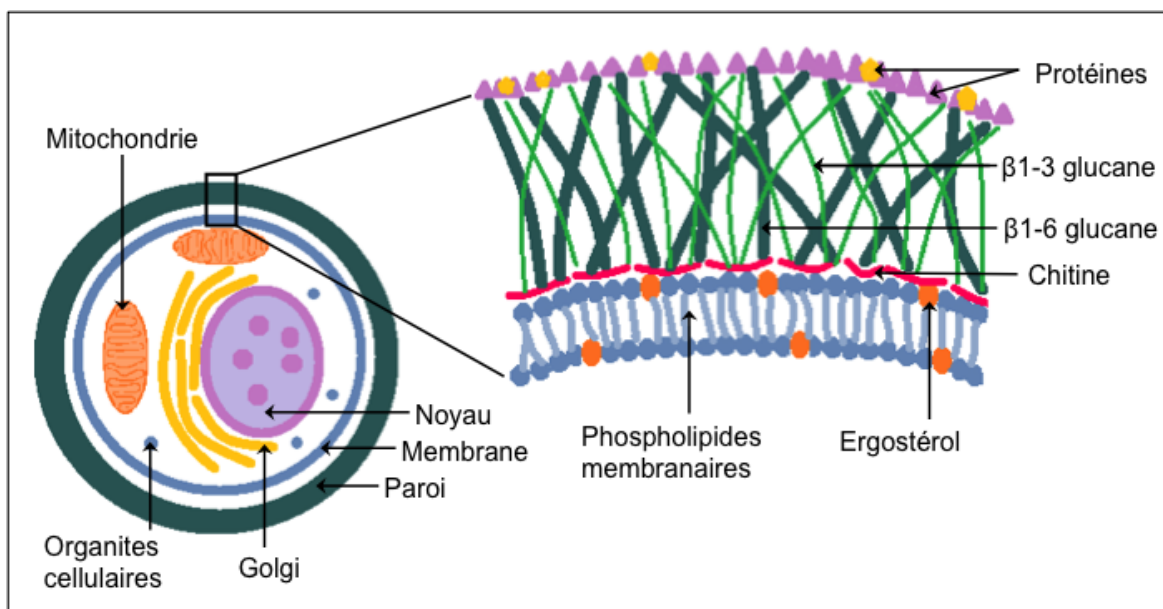


Figure 13 : Composition cellulaire et membranaire des *fungi*

VI-B-2) Molécules utilisées

L'antifongique le plus couramment prescrit est l'itraconazole *per os* (200 à 400 mg/j), utilisé pour la 1^{ère} fois dans cette indication en 1991. Le voriconazole est

délicivré en deuxième intention. L'amphotericine B et la caspofongine intra-veineuses ont également une bonne activité in vitro, mais ne sont pas utilisées dans cette indication.

VI-B-2)a) Azolés

Plusieurs études prospectives [5, 6, 112, 114–117] ont confirmé l'efficacité de l'itraconazole.

Wark [6] retrouvait une diminution de l'éosinophilie dans l'expectoration, des IgE totales et du nombre d'exacerbation après un traitement de 16 semaines. Aucun effet positif sur la fonction respiratoire n'était objectivé. *Stevens* [115] notait une réponse globale meilleure avec l'association corticoïdes et itraconazole *versus* corticoïdes et placebo. Cependant, le critère d'évaluation était composite incluant épargne cortisonique, décroissance des IgE totales, augmentation de la tolérance à l'effort, amélioration des paramètres EFR et résolution des anomalies radiographiques. Le sous-groupe de patients ayant des broncheectasies était meilleur répondeur. *Salez* [5] objectivait également une amélioration du VEMS et une épargne cortisonique.

I. Tillie Leblond [52] préconise une corticothérapie courte (6-8 semaines) en association avec l'itraconazole pendant 16 semaines.

Le voriconazole a été utilisé dans des cas cliniques [118, 119], essentiellement après échec de l'itraconazole, avec un bon résultat.

Des limites de ces traitements sont évoquées. L'apparition de résistance aux antifongiques est préoccupante. La posologie doit être adaptée aux taux sériques résiduels. Des effets rebonds à l'arrêt des antifongiques sont décrits [118]. Certains auteurs [120] soulignent aussi le manque d'études de puissance suffisante.

VI-B-2)b) Amphotericine B

La place de l'amphotericine B en nébulisation est actuellement discutée, mais seuls des *cases reports* sont publiés [121, 122]. C'est une thérapeutique complémentaire en cas d'échec du traitement conventionnel. Selon certains auteurs, elle pourrait devenir une thérapie alternative, qui reste à évaluer dans des

études prospectives. La revue de littérature publiée par *Agarwal* en 2014 [121] révèle des pratiques très inhomogènes (schéma quotidien, hebdomadaire ou tri-hebdomadaire) avec des doses pouvant varier de 5 à 50 mg par aérosols. Les concentrations obtenues semblent bonnes dans les prélèvements pulmonaires (LBA, sécrétions bronchiques) et faibles dans le sérum.

VI-B-3) Résistances aux antifongiques

La résistance d'*Aspergillus* spp. à l'itraconazole est estimée à 2-3% [113]. Les mécanismes de résistances aux azolés sont multiples : mutation des gènes du CYP51A-B, mécanismes d'efflux... L'utilisation massive de pesticides antifongiques, la pression de sélection lors de traitements antifongiques prolongés (4-5 mois) [123] expliquent la nécessité de leur usage dans des contextes bien définis.

VI-C- Biothérapies

Des immunothérapies sont à l'étude [48], afin d'épargner les corticoïdes et de limiter les résistances fongiques. Les séries actuelles s'intéressent plutôt l'effet additif de ces nouveaux traitements, et non leur activité en monothérapie.

Des études récentes [124, 125] et cas cliniques [126, 127] ont évalué l'intérêt de l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE. Une réduction des exacerbations (4 vs 0 sur 1 an), de la corticothérapie orale (8,5 mg/j vs 0 mg/j) et du nombre d'hospitalisation (1 vs 0) a été démontrée [125] dans une cohorte rétrospective de 16 patients ABPA non mucoviscidosique traités par omalizumab pendant 1 an.

Le suivi biologique ne peut être fait sur le taux d'IgE totales. Celui-ci s'élève, la molécule d'omalizumab fixant de nombreuses IgE (qui ne sont donc plus dans les tissus mais dans le sang) [128].

VI-D- Autres traitements

Les aérosols de sérum salé hypertonique ont été proposés pour diminuer la viscosité des sécrétions [51]

Certaines études retrouvent un bénéfice des macrolides (azithromycine) [129, 130] dans la réduction des exacerbations (risque relatif à 0,5) de DDB. Des études sont en cours dans l'ABPA.

VI-E- Stratégie thérapeutique [51, 54]

La conférence d'expert de l'ISHAM recommande d'utiliser les molécules selon les posologies et indications résumées dans le tableau 11.

Molécules	Posologie	Indication
Corticoïdes <i>per os</i> (Prednisolone)	- 0.5 mg/kg/j pour 7-14 j - Puis 1 jour /2 pendant 6-8 s - Puis diminution de 5-10 mg /15 j	- ABPA avec HAM - ABPA avec détérioration de la fonction respiratoire
	- 0.75 mg/kg pendant 6 s - Puis 0.5 mg/kg pendant 6s - Puis diminution de 5 mg /6s - Durée totale d'au moins 6-12 mois	
Itraconazole	- 200 mg x2/j adapté aux dosages - Durée minimale 16 s	- Exacerbations récurrentes - ABPA traitement-dépendantes
Autres	Si HAM avec trouble ventilatoire d'aval ou atélectasie	Suivi rapproché à 3 semaines et fibroscopie si persistance HAM ou atélectasie

Tableau 11 : Synthèse des recommandations thérapeutiques de l'ABPA

La stratégie thérapeutique est précisée dans la figure 14 [54].

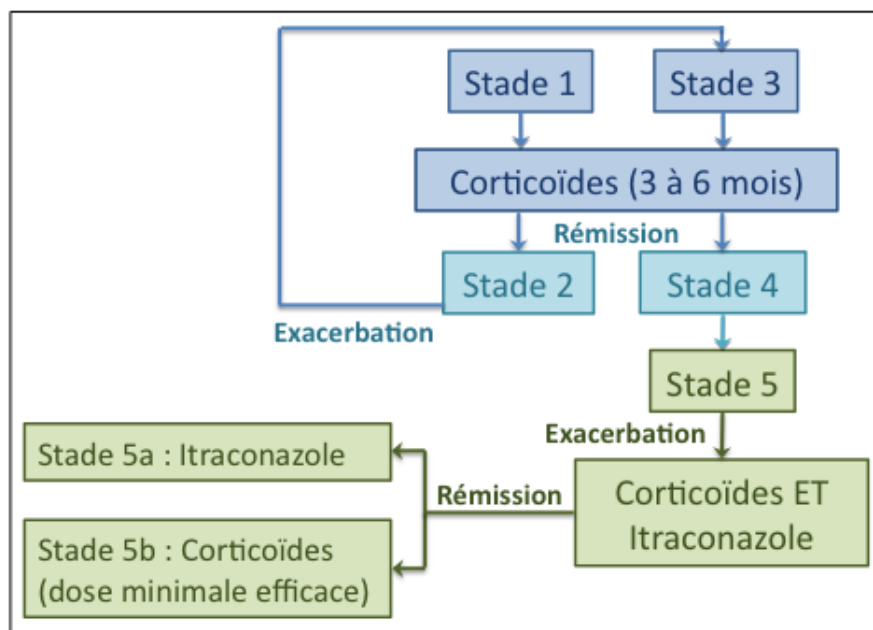


Figure 14 : Traitement selon le stade évolutif de l'ABPA lors d'une exacerbation [54]

VII- SUIVI [32, 51]

Les recommandations actuelles conseillent un suivi rapproché des paramètres clinico-bio-radiologiques. Le GERM'O'P recommandait les bilans suivants (tableau 12).

Suivi	Date	Détail
Clinique	M1, M3, M7, M10, M13 Ou /2 mois	Signes fonctionnels Signes physiques Echelle de qualité de vie, ACQ
Biologique	M1, M3, M7, M10, M13 Ou /2 mois	IgE totales Éosinophiles
	M6	BGA
Radiologique	M1, M3, M7, M10, M13 Ou /2 mois	Radiographie thoracique
	M24 ou M36	TDM thoracique
Fonctionnels	/M3-M6	Spirométrie
	/M6-M12	Pléthysmographie et DLCO

Tableau 12 : Suivi de l'ABPA recommandé par le GERM'O'P [32]

De façon plus pragmatique, le groupe ISHAM recommande un suivi clinique, radiographique et biologique (IgE totales) toutes les 8 semaines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I- PRÉSENTATION DE LA COHORTE

Ce travail porte sur le suivi prospectif clinique, biologique, radiologique et fonctionnel d'une cohorte de patients porteurs d'ABPA, hors mucoviscidose. Les patients étudiés étaient inclus dans notre étude N°2012-A00127-36, «Intérêt du marqueur sérique TARC pour le suivi de patients avec Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique, hors mucoviscidose ». Ils étaient suivis pour une ABPA de façon régulière au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nantes, et au CH (Centre Hospitalier) du Mans.

II- OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

II-A- Principaux

Les objectifs principaux étaient :

- le recueil des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnelles à l'état stable d'une cohorte prospective de patients ABPA
- le suivi prospectif pour évaluer le nombre d'exacerbations, en comparant notre score multi-paramétrique à la présence des signes clinico-radiologique et l'élévation >50% des IgE totales [9, 51, 54].

II-B- Secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer l'intérêt du NO exhalé :
 - à l'état de base comme marqueur de phénotype d'ABPA
 - au cours du suivi comme marqueur d'exacerbation
- de réévaluer les seuils de variation des IgE totales et des éosinophiles pour le diagnostic d'exacerbation
- d'étudier l'intérêt des IgG anti-aspergillaires (ELISA), des précipitines (immuno-électrophorèse), de l'apparition d'un arc catalasique dans le diagnostic exacerbation

III- CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Les critères d'inclusion et de non inclusion ci-dessous correspondaient à ceux de l'étude « TARC ».

III-A- Critères d'inclusion

Les patients pouvaient être pré-inclus si :

- majeurs
- ayant donné leur consentement écrit après information éclairée
- affiliés au régime de sécurité social
- porteurs d'une ABPA selon les critères suivants : IgE totales > 417 kU/L ; HSI à *Aspergillus* spp. (prick-test positif et/ou IgE spécifiques anti-aspergillaires positives) ; DDB proximales et/ou antécédent d'infiltrat pulmonaire labile ; précipitines anti-aspergillaires positives
- rémission sans traitement, ou stables sous traitement en cours depuis au moins 3 mois

Le critère d'inclusion définitif était l'absence d'exacerbation entre V0 et V1 permettant ainsi de définir un état de base.

III-B- Critères de non inclusion

Les patients ne pouvaient être inclus si :

- mineurs ou majeurs sous tutelle
- femmes enceintes ou en période d'allaitement
- incapables de suivre le protocole ou de donner leur consentement
- ayant présenté une infection des voies respiratoires basses dans les 4 semaines précédant V0, ou entre V0 et V1
- hospitalisés pour problème respiratoire dans les 4 semaines précédant V0 ou entre V0 et V1
- porteurs de pathologies inflammatoires chroniques non liées à l'ABPA, pouvant influencer les résultats
- porteurs de cancer
- suivis pour mucoviscidose
- ayant des problèmes d'observance notoires constatés préalablement

IV- DONNÉES RECUEILLIES

IV-A- Démographiques

Les caractéristiques des patients étaient recueillies :

- âge
- sexe
- terrain respiratoire sous jacent
- atopie : dermatite atopique, rhino-conjonctivite allergique
- antécédents ORL : polypose naso-sinusienne, sinusite chronique
- tabagisme actif ou non et quantification cumulée en paquet année (PA)
- traitements significatifs (notamment pour l'asthme et l'ABPA)
- durée d'évolution de la maladie (en années)
- nombre d'exacerbations antérieures
- traitements des exacerbations antérieures d'ABPA : corticoïdes, antifongiques
- stade évolutif de l'ABPA (de 0 à 6) selon les recommandations [51]
- classification de l'ABPA (ABPA-S, ABPA-B, ABPA-HAM, ABPA-CPF) selon les recommandations [51]

IV-B- Cliniques

Les signes cliniques suivant étaient notés :

- poids
- BMI
- altération de l'état général
- dyspnée selon l'échelle de Sadoul
- douleur thoracique
- hémoptysie
- expectoration et le cas échéant, présence de moules bronchiques
- sibilants
- contrôle de l'asthme par l'« *Asthma Control Questionnaire* » (cf. annexe 1)

IV-C- Biologiques

Les infirmières procédaient à un prélèvement sanguin en vue des analyses suivantes :

- numération formule sanguine avec notamment éosinophilie (G/L)
- CRP (mg/L)
- IgE totales (UI/mL ou kU/L)
- IgE spécifiques (kUI/L)
- IgG anti-aspergillaires en ELISA (UI/mL)
- précipitines anti-aspergillaires en immuno-électrophorèse (arcs)
- présence d'une activité catalasique
- ECBC spontané et au décours de l'expectoration induite

IV-D- Radiologiques

Différents examens radiologiques étaient analysés (cf. calendrier annexe 2) :

- radiographie thoracique (RT) : présence de DDB, d'infiltrat radiologique, de signes de fibrose ou d'autre image anormale
- TDM thoracique : présence de DDB (localisation centrale ou périphérique, morphologie, quantification selon le score BSI, image associées type bronchiolite, HAM, comblement endobronchique, fibrose ou autres anomalies tomodensitométriques)
- TDM sinusien : comblement sinusien, sinusite, aspergillome, polypose naso-sinusienne, recherche de lésions spécifiques d'aspergillose sinusienne allergique ou autre anomalie tomodensitométrique

IV-E- Fonctionnelles

Les examens fonctionnels suivants étaient accomplis par le patient :

- spirométrie : VEMS, CVF, VEMS/CV
- pléthysmographie : CPT, DLCO
- NO exhalé
- expectoration induite (sauf intolérance antérieure) avec cytologie, examen bactériologique et cytologique

La détermination de l'obstruction bronchique selon la valeur du rapport de Tiffeneau inférieur à la limite de la normale (<5%) a été calculé par les formules suivantes [131] :

- homme = $(-0,18 \times \text{âge} + 87,21) - 11,8$
- femme = $(-0,19 \times \text{âge} + 89,1) - 10,7$

V- CALENDRIER DE L'ÉTUDE : BILAN, SUIVI, EXACERBATION

V-A- Pré-inclusion des patients (V0)

Au cours d'une visite habituelle, le protocole était expliqué au patient, avec recueil des données démographiques et épidémiologiques.

Le bilan habituel était réalisé à savoir : questionnaire ACQ, examen clinique (cf. § IV-B), bilan sanguin (cf. § IV-C), radiographie thoracique (cf. § IV-D), spirométrie (cf. § IV-E).

V-B- Inclusion des patients (V1)

L'inclusion des patients permet de confirmer l'état de base, et donc de déterminer les valeurs de base cliniques, biologiques, spirométriques et scanographiques. Tout diagnostic d'exacerbation entraînait un suivi à 3 mois pour une nouvelle visite V0 (définie V0').

En plus du suivi classique de la V0, les examens suivants étaient réalisés :

- consultation ORL
- dosage sanguin des IgE spécifiques anti-*Aspergillus fumigatus*
- expectoration induite avec analyse cytologique selon les modalités décrite
- TDM thoracique (remplace la RT) et des sinus
- Pléthysmographie avec mesure de la DLCO et du NO exhalé
- ECBC

V-C- Suivi au cours de l'étude

Le suivi complet du « protocole TARC » prévoyait d'effectuer un suivi tous les 3 mois pendant 24 mois soit 8 visites (V2 à V9). Cette thèse porte sur l'ensemble des visites réalisées entre juin 2012 et mai 2014.

Le suivi était formalisé selon le calendrier de l'étude « TARC » (annexe 2).

V-D- Définition de l'exacerbation

Cette étude a créé un score d'exacerbation (tableau 13), qui vise à formaliser le recueil des arguments cliniques, biologiques et radiologiques habituellement recherchés.

Selon la pratique du service, les critères d'exacerbation ont été les suivants :

- présence d'au moins 1 critère A et 1 critère B
- ou présence d'au moins 2 critères B

Concernant les EFR, le seuil de 12% de variation pour la CVF et le VEMS a été choisi selon les recommandations de l'ATS (*American Thoracic Society*) et l'ERS (*European Respiratory Society*) en 2006 [132]. Ce pourcentage est retenu significatif afin d'éliminer les variations normales, et ce indépendamment de la pathologie [133].

Critères	Signes
Critères A	<ul style="list-style-type: none"> - Cliniques : ↑ dyspnée ou des expectorations, AEG, hyperthermie, douleur thoracique, moules bronchiques - Signes radiologiques nouveaux : infiltrats, atélectasie(s), HAM - EFR : ↓ du VEMS et/ou de la CV ≥ 12% de la valeur de base
Critères B	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ des IgE totales > 50% de la valeur de base - ↑ des précipitines aspergillaires (≥ 2 arcs ou apparition de l'arc catalasique) - Éosinophilie ≥ 500/mm³

Tableau 13 : Score composite définissant l'exacerbation

V-E- Définition de la rémission

Les critères suivant habituellement décrits découlent des signes d'exacerbation, avec régression partielle de ceux ci (tableau 14).

Critères	Signes
Critères A	<ul style="list-style-type: none"> - Cliniques : retour de la clinique à l'état de base - Radiologiques : disparition des signes (infiltrats, HAM, atélectasies) - EFR : ↑ du VEMS et/ou de la CV, avec retour à la valeur de base, +/- 5%.
Critères B	<ul style="list-style-type: none"> - Retour des IgE totales à leur niveau de base, ou ↓ >25% - ↓ des précipitines aspergillaires (maximum 2 arcs, ou disparition de l'arc catalasique) - Éosinophilie < 500/mm³

Tableau 14 : Évolution du score composite définissant la rémission

VI- ACCORD ET CONSENTEMENT

Le patient était informé préalablement du protocole de l'étude N°2012-A00127-36. Ses objectifs, la nécessité de la signature du consentement (et sa révocation possible à tout moment), ses bénéfices / risques individuels et collectifs lui étaient précisés.

VII- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES RÉALISÉS

VII-A- Examens biologiques

Les examens biologiques étaient analysés au laboratoire du CHU de Nantes et du CH du Mans mais non dans des laboratoires de ville, afin de limiter les variations liées aux techniques inhomogènes des laboratoires.

VII-B- Examens radiologiques

Les radiographies thoraciques étaient prises de face, debout, en inspiration profonde.

La TDM sinusienne était effectuée sans injection.

La TDM thoracique n'était pas injectée (sauf dépistage d'une anomalie nécessitant d'autres explorations), en coupes millimétriques, en apnée. Le radiologue procédait à des coupes expiratoires pour estimer le piégeage.

VII-C- Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Les EFR étaient accomplies au sein des laboratoires des différents CH selon le protocole habituel, conformément aux recommandations européennes ATS 2006 [132] grâce à un body-pléthysmographe Jaeger®. La mesure du NO exhalé a été réalisée par un appareil Niox Mino®.

VII-D- Expectoration induite

Le recueil de l'expectoration induite, nécessitant une technique spécifique et une surveillance prolongée (20 minutes minimum), n'a été réalisé que dans le centre de Nantes.

Selon les *guidelines* précédemment décrites (cf. § III-B-4), l'expectoration était précédée d'un aérosol (nébulisateur ultrasonique) de sérum salé hypertonique à 4,5% fractionné en 3 périodes de 7 minutes. Entre ces 3 fractions, une spirométrie était réalisée (prenant un temps de 5 minutes). L'expectoration était recueillie sur boîte de Pétri et conservée dans la glace. Si le VEMS chutait >20%, un aérosol de bronchodilatateur était administré avec nouveau contrôle spirométrique 1h après. Un numéro de téléphone était laissé au patient en cas de dégradation respiratoire ultérieure à sa sortie.

Le prélèvement était acheminé au laboratoire d'anatomopathologie où une

numération cellulaire était réalisée. Les bouchons muqueux étaient séparés de la salive, pesés puis fluidifiés avec du DTT 0,1% pendant 15 minutes. La solution était lavée au PBS (*Phosphate Buffered Saline*), filtrée et centrifugée. Selon la quantité de surnageant récupérée, il était aliquoté dans des cryotubes (maximum 6, contenance 500 µL) avec ajout de 20 µL d'inhibiteur de protéase. Le culot était repris en PBS puis la numération cellulaire était réalisée sur cellule de Malassez en présence de bleu Trypitan pour apprécier la viabilité cellulaire.

VIII- ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques de l'échantillon des patients inclus sont présentées au moyen de statistiques descriptives. Les variables qualitatives sont illustrées par leur moyenne associée à leur écart-type (ET), leur médiane (non systématique), les valeurs minimales et maximales. Les variables quantitatives sont exposées avec leur effectif et pourcentage. Selon les effectifs des groupes, soit des tests de T, soit des tests de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives entre 2 groupes. Le test de Kruskal Wallis a permis les comparaisons de plus de 2 groupes ; les tests du Chi2 et de Fisher Exact celles des variables qualitatives entre les différents groupes. L'évolution de certains paramètres au cours du temps a été testée avec les tests de Friedman (données appariées). La distribution de survenue de la première exacerbation au cours du suivi a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan Meier. Le modèle de Cox a analysé les facteurs prédictifs de la survenue des exacerbations. Le seuil de significativité choisi est de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels SPSS (version 19) et SAS (version 9.3).

RÉSULTATS

Des précisions sur la représentation des données sont données annexe 3.

I- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Les données démographiques et les antécédents par patient sont présentés en détail annexe 4.

I-A- Diagramme de flux

Le protocole a pré-inclus 30 patients entre juin 2012 et mai 2014, 26 patients au CHU de Nantes et 4 patients au CH du Mans.

Trois patients ont été exclus (101, 110, 111) du fait d'une exacerbation entre V0 et V1 (cf. figure 15), soit 27 patients inclus à l'état stable. Deux patients sont sortis d'étude après V1 pour découverte de tumeur. Les 25 patients restants ont été suivis, pour une durée moyenne de 9 mois et 4 jours.

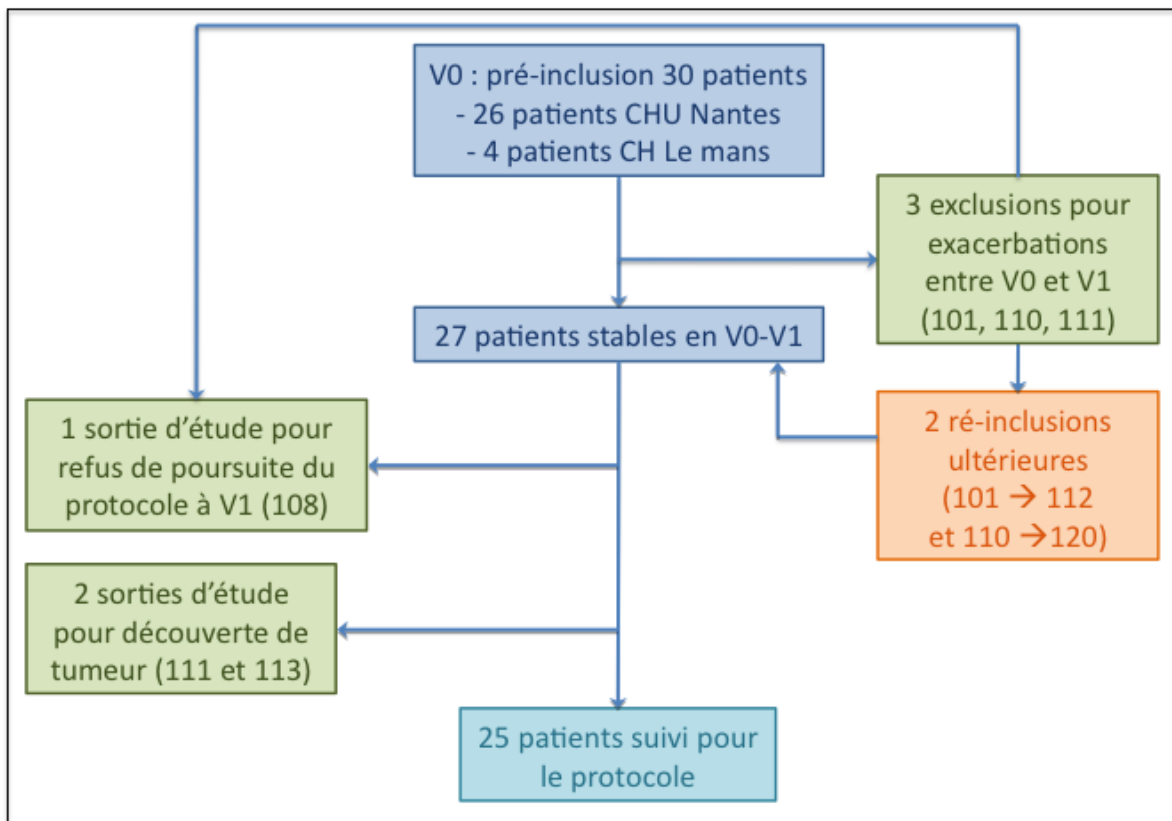


Figure 15 : Diagramme de flux des patients

I-B- Caractéristiques démographiques

On notait 17 femmes (63%) pour 10 hommes (37%), d'âge moyen 58 ans (+/-10 ; [39 ; 77]). Parmi eux, 44% avaient un passé tabagique, et 25% d'entre eux un tabagisme actif lors de l'étude. La consommation moyenne était de 19 PA (+/-22, [1 ; 80]).

I-C- Antécédents extra-pneumologiques

Les antécédents sont regroupés dans la figure 16. On note une prépondérance de patients atopiques (59%) et d'antécédents ORL (70%). Une seule aspergillose sinusienne allergique était dénombrée (patient 119). Les antécédents cardiaques étaient rares (7% de cardiopathie ischémique).

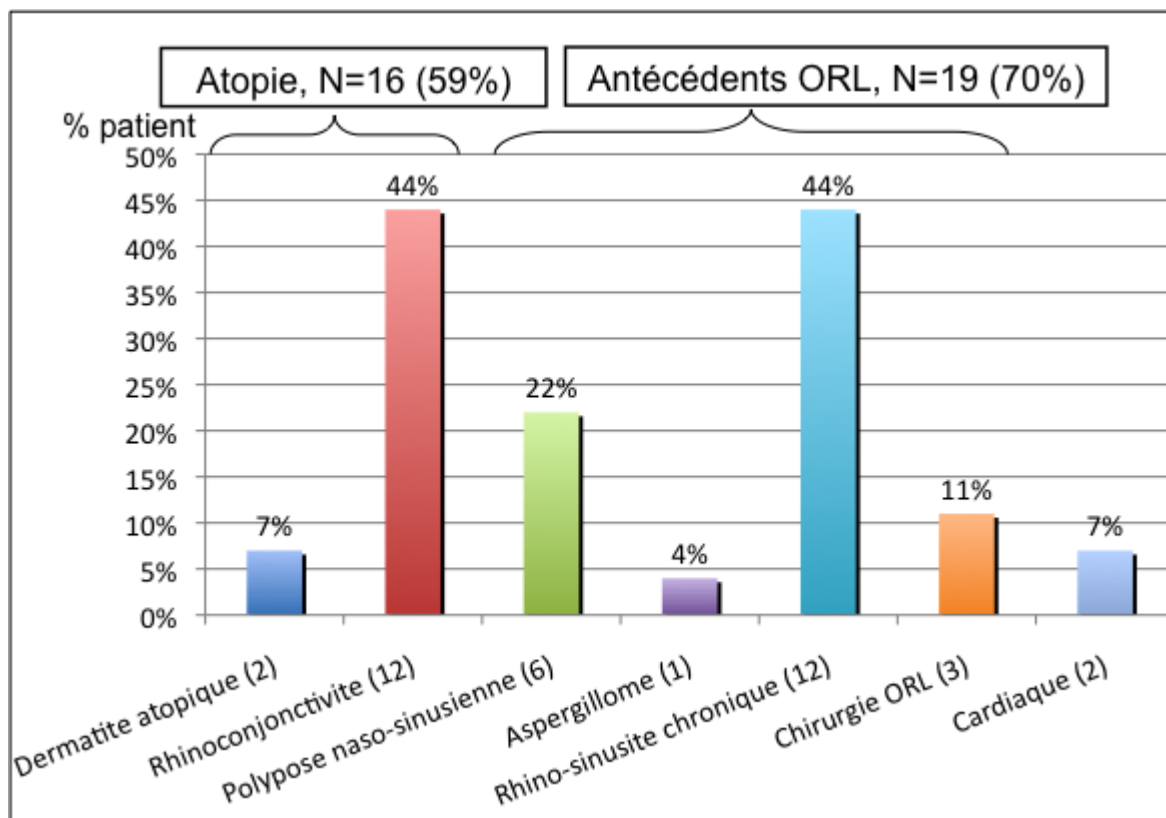


Figure 16 : Antécédents extra-pneumologiques

I-D- Histoire de l'ABPA

Tous les patients avaient un terrain respiratoire sous-jacent (cf. figure 17), principalement un asthme (66,5%), isolé ou associé à une BPCO / emphysème. L'emphysème seul n'était retrouvé que chez un patient. Les dilatations des bronches, indépendamment de l'ABPA, concernaient 26% d'entre eux. Pour 2/6, les

DDB étaient connues depuis l'enfance, séquellaires d'infections sévères (patient 115 et 124). Le patient 106 était porteur d'une polyarthrite rhumatoïde (association connue). Pour les 3 autres patients, les DDB avaient été découvertes avant ou au moment du diagnostic.

Les données détaillées par patients de l'ABPA sont décrites annexe 5.

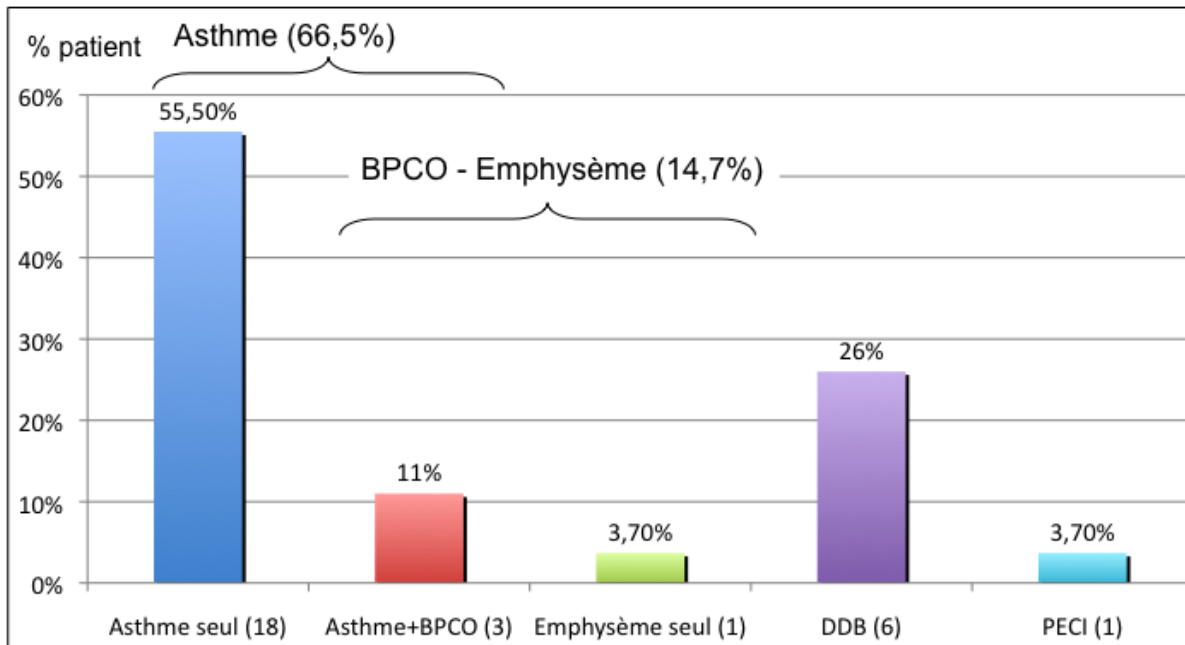


Figure 17 : Antécédents respiratoires en lien avec l'ABPA.

PECl : Poumon Eosinophile Chronique Idiopathique

Chez 4 patients, on notait une exposition aux moisissures domestiques, ou du fait d'une activité de loisirs ou professionnelle. Le délai diagnostique moyen de la maladie (*a posteriori*) était de 22 mois (+/- 28 ; [0 ; 103]). La durée moyenne de suivi de la maladie de ces patients à l'inclusion était de 5,8 ans (+/- 5,4 ; [0,5 ; 20]). Les patients avaient en moyenne fait 2,8 exacerbations (+/- 3 ; [1 ; 13]). Pour un patient, le diagnostic a été porté devant une hémoptysie massive en rapport avec des lésions d'ABPA (bilan biologique et anatomopathologie en faveur) surajoutées à un aspergillome centimétrique. Les patients avaient en moyenne reçu 1,6 cure de corticoïdes et 2,5 cures d'itraconazole (associés ou non). Un patient avait bénéficié de voriconazole pour exacerbation d'ABPA préalablement à l'étude.

Les différents critères au diagnostic d'ABPA sont résumés dans le tableau 15. On constate que 3 patients avaient des IgE totales en dessous du seuil de 417 kUI/L au diagnostic. Le taux moyen des IgE totales était de 2210 kU/L.

Critère (unité si valeur)	N/27 (%)	Moyenne +/- écart type (N)	Minimum ; Maximum
HSI (kUI/L) positive	27 (100)	29,6 +/- 26,6 (19)	[1 ; 98,2]
IgE totales (kU/L) > 417	24 (88%)	2210 +/- 2061 (24)	[217 ; 8160]
IgG (UI/mL) > 30	26 (95%)	221 +/- 305 (16)	[0 ; 1280]
Précipitines positives (arcs)	27 (89%)	3 +/-2 (27)	[0 ; 7]
Activité catalasique	17 (94%)	NA	NA
Éosinophilie > 0.5 (G/L)	22 (82%)	1,6 +/- 2,1 (22)	[0,19 ; 9,9]
DDB proximales	27 (56%)	NA	NA
Infiltrat	27 (48 %)	NA	NA
HAM	27 (30%)	NA	NA

Tableau 15 : Critères pour le diagnostic d'ABPA. N : nombre de patients

Les valeurs des explorations fonctionnelles au diagnostic sont résumées dans le tableau 16 et l'annexe 6. Le Tiffeneau médian était à 0,66. Si on prend la définition d'un syndrome obstructif comme un Tiffeneau <70%, 13/27 patients n'avaient pas de syndrome obstructif. Si on prend comme définition un Tiffeneau inférieur à la limite inférieure de la norme calculée (cf. § Matériel et Méthode IV-E), ce chiffre est de 18/27. Les EFR ont été réalisées en période stable et sous traitement inhalé [131]. Aucun patient ne présentait de syndrome restrictif.

Valeur	N patient	Moyenne	Écart type [min ; max]
VEMS (L)	24	2,23 +/- 0,92	[0,91 ; 4.66]
VEMS (%)	24	79 +/- 24	[39 ; 133]
Tiffeneau	22	68 +/- 15	[41 ; 105]
CVF (L)	22	3,21 +/- 1,09	[1,6 ; 6,1]
CVF (%)	22	93 +/- 18	[61 ; 134]
CPT (L)	22	5,8 +/- 1,2	[4.0 ; 8,4]
CPT (%)	23	105 +/- 17	[77 ; 150]
DLCO (%)	12	80 +/- 10	[58 ; 93]

Tableau 16 : Valeurs moyennes des EFR au diagnostic. N : nombre de données disponibles.

Au diagnostic, 41% des patients étaient classés ABPA-B, 37% ABPA-HAM et 22% ABPA-S.

II- CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS A L'ÉTAT STABLE

II-A- Cliniques

II-A-1) Signes cliniques

Les patients étaient peu symptomatiques en période de stabilité, avec un ACQ moyen à 8/42 +/- 8 [0 ; 27]. Le score de dyspnée moyen sur l'échelle de Sadoul était à 1 +/-1 [0 ; 4] : 59% des patients avaient un score à 0 ; 41% un score ≥ 1 et 8% un score ≥ 3 . Un patient avait une douleur thoracique fluctuante en lien avec un angor. Aucun patient n'avait d'hyperthermie, d'AEG ou d'expectoration de moules bronchiques. Les expectorations étaient présentes chez 15% des patients (aspect muqueux), et les sibilants chez 7% d'entre eux. La SpO2 moyenne était de 97% [93 ; 100], le BMI de 24 +/- 4 [16 ; 30] kg/m². Ces paramètres sont résumés dans la figure 18 et l'annexe 6.

Concernant les signes cliniques ORL, l'examen objectivait une rhinorrhée chez 17% des patients, une collection sinusienne chez 4%, une inflammation muqueuse chez 25% et une polypose naso-sinusienne chez 17% d'entre eux.

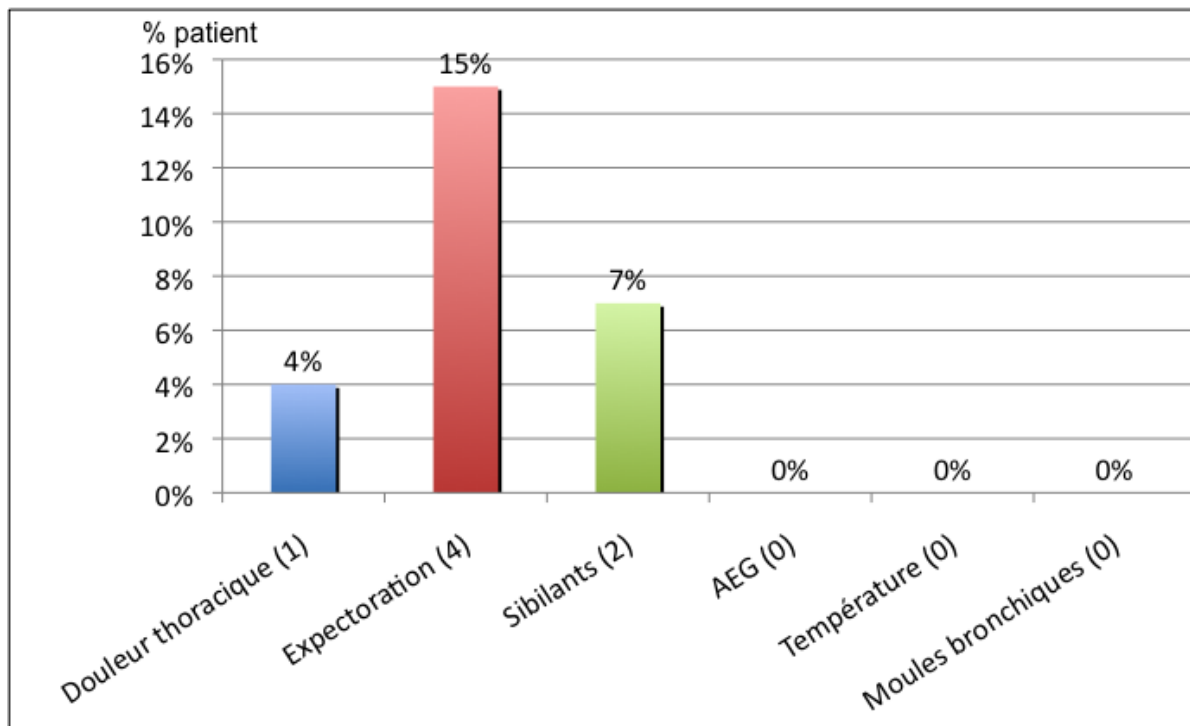


Figure 18 : Synthèse des signes cliniques à l'état stable

II-A-2) Classification des patients selon le stade évolutif de l'ABPA [51]

Les stades les plus fréquents étaient les stades 2, 4 et 5a, comme montré dans la figure 19 suivante.

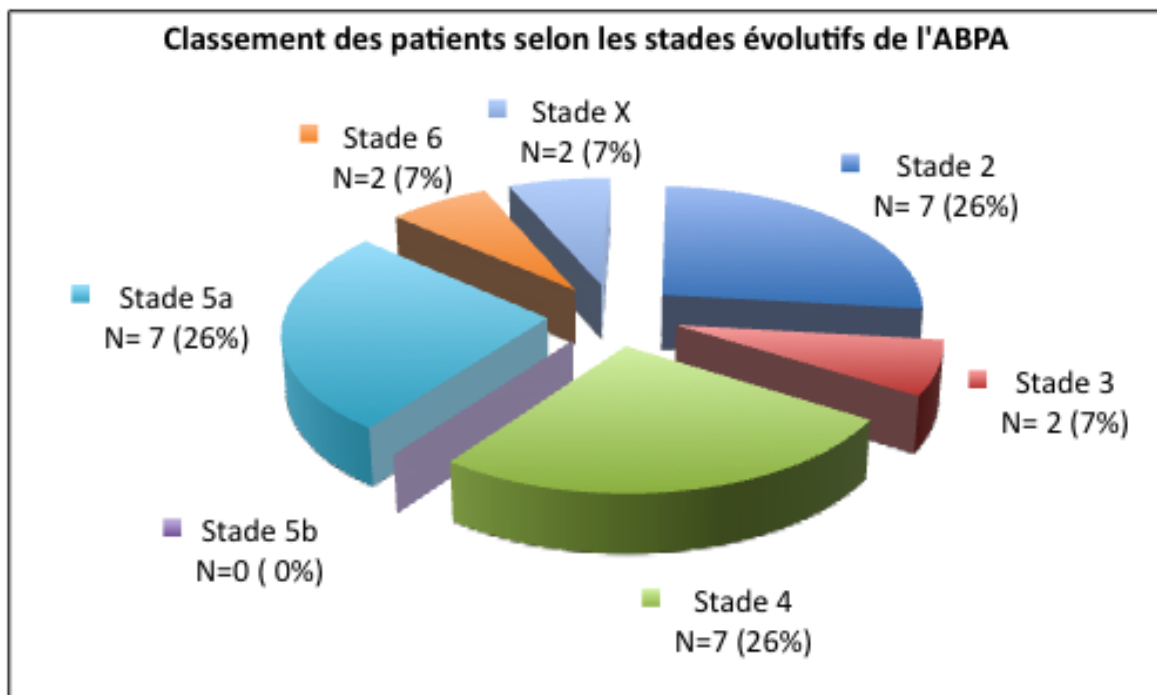


Figure 19 : Répartition des stades évolutifs de l'ABPA (stade X pour stade inconnu)

II-B- Biologiques

Les paramètres biologiques moyens sont résumés dans le tableau 17 et l'annexe 8. Les valeurs moyennes de la numération étaient dans les normes, avec une hémoglobine moyenne à 13,8 g/dL, des leucocytes à 7,37 G/L et des plaquettes à 259 G/L.

La CRP moyenne était <5 mg/L, 1 seul patient avait un taux supérieur (10,8 mg/L). Ce patient (117) ne présentait aucun signe d'exacerbation ; il avait été opéré récemment d'une chirurgie métatarsienne.

Le taux d'éosinophiles moyen était de 0,324 G/L (<0,5 G/L), mais 4 patients (15%) avaient des taux >0,5 G/L. Deux patients avaient 0,54 G/L éosinophiles (limite supérieure du seuil) avec stabilité lors du suivi (108 et 109). Le patient 126 avait 0,71 G/L éosinophiles avec des IgE totales stables (suivi jusque V1). Le patient 303 avait un taux >1 G/L, avec un suivi montrant une éosinophilie persistante et des IgE totales élevées mais sans augmentation >50%.

Les IgE totales moyennes étaient à 1003 kUI/L, mais 12 patients (44%) avaient des taux <417 kUI/L à l'inclusion (mais antérieurement >417 kUI/L). Sept patients (26%) avaient des taux > 1000 kU/mL.

Paramètre	Moyenne +/- écart type	Médiane [min ; max]
Globules blancs (G/L)	7,37 +/- 1,4	7,15 [5,29 ; 7,15]
Hémoglobine (g/dL)	13,8 +/- 2,1	14,4 [5,1 ; 15,7]
Plaquettes (G/L)	259 +/- 249	250 [16 ; 432]
Eosinophiles (G/L)	0,324 +/- 0,249	0,27 [0,06 ; 1, 240]
CRP (mg/L)	4 +/- 1	4 [4 ; 11]
IgE totales (kU/L)	1003 +/- 1272	656 [51 ; 4922]
IgE spécifiques (kUI/L)	24 +/- 26,1	13,9 [0,1 ; 84,1]
IgG (UI/mL)	68 +/- 70	30 [0 ; 292]
Précipitines (N=23)		
- 0 arc (% patient)	35%	NA
- 1 arc (% patients)	48%	NA
- 2 arcs (% patients)	17%	NA
Catalase positive (N=23)	58%	NA

Tableau 17 : Valeurs de base des paramètres biologiques en moyenne ou pourcentage (pour les précipitines et l'activité catalasique)

Les IgE spécifiques étaient positives chez tous les patients sauf 1 (prick test positif), avec un taux moyen de 24 kUI/L.

Les IgG anti-aspergillaires étaient positives dans 60% des cas, avec un taux moyen de 68 UI/mL. Les précipitines en immuno-électrophorèse étaient négatives dans 35% des cas, à 1 arc de précipitation dans la majorité des cas (48%) et à 2 arcs dans 17% des cas. On observait pour la majorité une activité catalasique (58%).

II-C- Radiologiques

II-C-1) Imagerie thoracique

II-C-1)a) Radiographie thoracique

Aucun patient n'avait d'infiltrat alvéolaire. Deux patients (108 et 122) avaient un aspect connu d'impaction mucoïde à V0 (figure 20). Des DDB étaient détectées chez 69% des patients, et un aspect de fibrose rétractile des sommets chez 1 patient (105, figure 21). Un patient avait une cavité séquellaire de pneumonectomie (patient 119, figure 22).

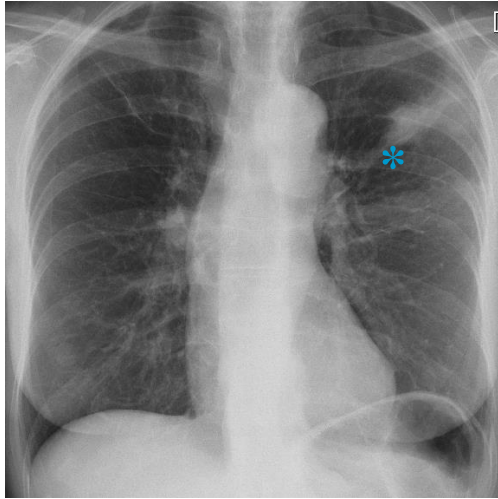


Figure 20 : Image d'HAM* (patient 122)

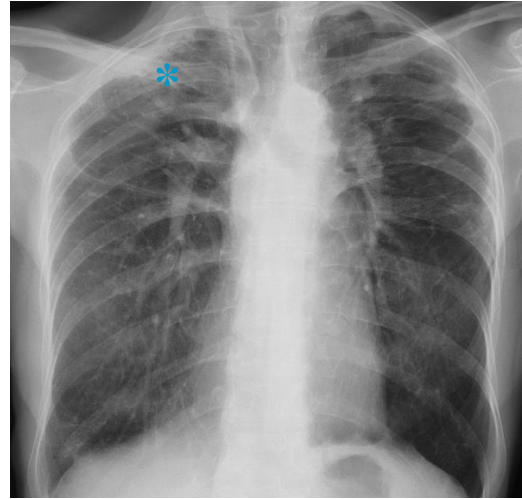


Figure 21 : Fibrose apex droit (patient 105)

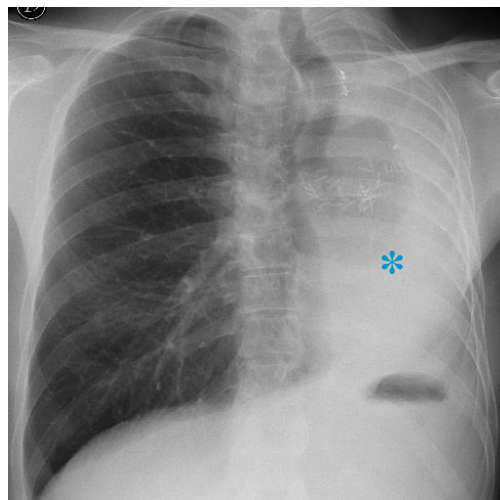


Figure 22 : Cavité séquellaire de pneumonectomie gauche * (patient 119)

II-C-1)b) TDM thoracique

La TDM thoracique retrouvait (tableau 18) des DDB chez 26/26 patients (TDM non réalisé chez patiente 108, refusant l'inclusion finale à V1). Si on compare avec le diagnostic de DDB radiographique, la TDM permettait de rattraper 31% des diagnostics de DDB, dont 15% de DDB diffuses, 8% de DDB distales, et 8% de DDB proximales. Les DDB étaient mixtes (proximales et distales) dans 84% des cas ; proximales isolées chez 1 patient (4%) et distales isolées chez 3 patients (12%). L'aspect était majoritairement cylindrique (52%), puis variqueux (32%) et rarement kystique (12%) ; les DDB n'étaient pas typées chez le patient 302 (CH du Mans). Le score de gravité moyen des bronchiectasies selon le *Bronchiectasis Score Index* (BSI, cf. § III-B-2) était de 5,2 [1 ; 14] avec 54% de stade léger, 23% de moyen et 19% de sévère (1 patient non évalué). Les patients 105 et 117 (patients

CPF) avaient des images de fibrose avec distorsion bronchique (figure 23). Un aspergillome était objectivé chez le patient 125 (figure 24). On notait des images évocatrices de bronchiolite dans 43% des cas (piégeage expiratoire et image d'arbre en bourgeon). Un comblement endo-bronchique était présent dans 42% des cas mais seulement 19% avait un aspect spécifique d'HAM (cf. figure 25). Quatre patients (12%) avaient des images d'emphysème : 3 sur emphysème diffus centrolobulaire post-tabagique et 1 sur emphysème cicatriciel (patient 125, figure 26). Un patient avait une cavité séquellaire de pneumonectomie (patient 119). L'inclusion dans cette étude a permis de diagnostiquer fortuitement une masse para-vertébrale chez le patient 113 (figure 27), dont l'exploration a permis le diagnostic de lymphome (d'où une sortie d'étude). Une masse thymique (sortie d'étude de ce fait et en exacerbation à V1) a également été mise en évidence chez le patient 111 (figure 28) qui s'est avérée être une tumeur bénigne.

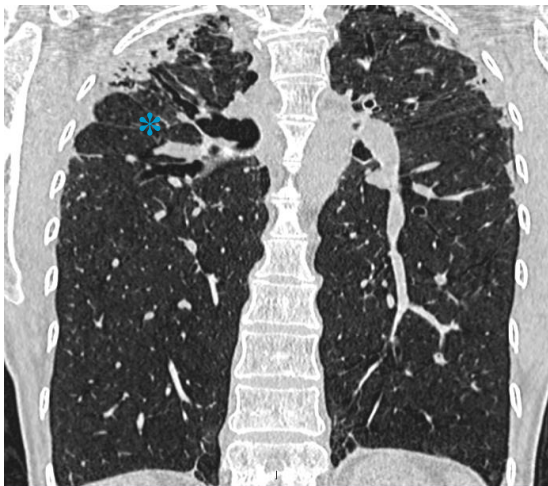


Figure 23 : Images de distorsion *

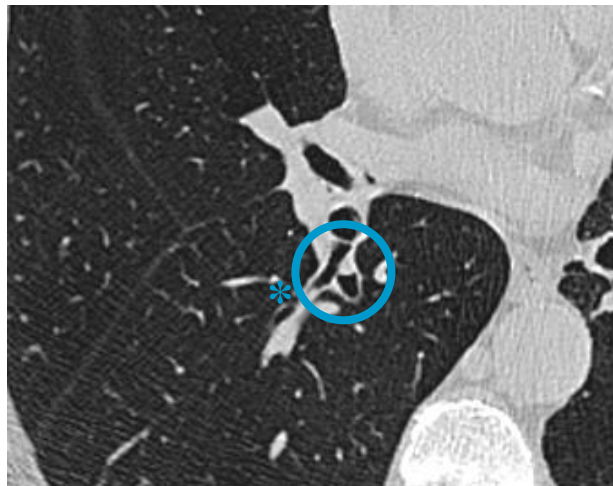


Figure 24 : Image d'aspergillome *

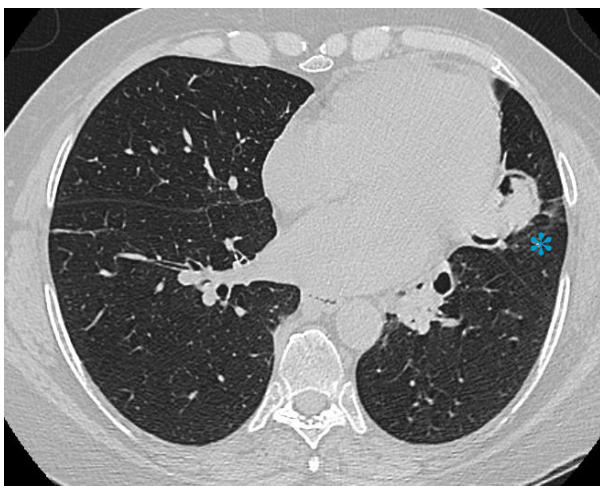


Figure 25 : HAM *

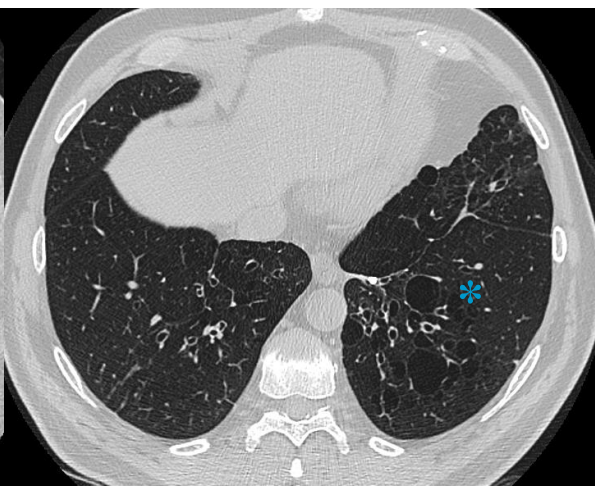


Figure 26 : Emphysème para-cicatriciel *

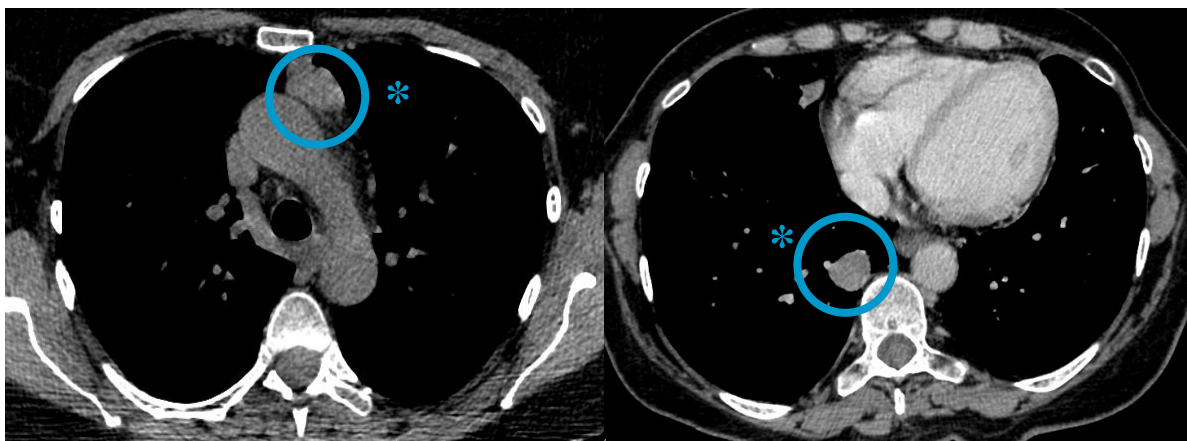


Figure 27 : Masse thymique *

Figure 28 : Masse para-vertébrale *

Image TDM (26)	N (%)	Vs Radiographie	Erreur / radiographie
DDB	26/26 (100%)	18/27 (69%)	8/26 (31%)
DDB diffuses	22 (84%)	NA	4 (15%)
DDB proximales	1 (4%)	NA	2 (8%)
DDDB distales	3 (12%)	NA	2 (8%)
Score BSI (moyenne)	5,2 +/- 3,8, [1 ; 14]	NA	NA
Léger (0 ; 4)	14/26 (54%)	NA	NA
Modéré (5 ; 9)	6/26 (23%)	NA	NA
Sévère (10 ; 18)	5/26 (19%)	NA	NA
Non classé	1/26 (4%)	NA	NA
Morphologie DDB			
DDB cylindrique	14/26 (52%)	NA	NA
DDB variqueuse	8/26 (32%)	NA	NA
DDB kystique	3/26 (12%)	NA	NA
Non classée	1/26 (4%)	NA	NA
HAM	5/26 (20%)	8%	3/26 (23%)
Comblement bronchique	11/26 (42%)	NA	NA
Arbre en bourgeon	9/26 (35%)	NA	NA
Piégeage	10/26 (38%)	NA	NA
Distorsion / Traction	2/26 (8%)	1 (4%)	1 (50%)
Emphysème	4/26 (15,2%)	0 (0%)	4 (100%)

Tableau 18 : Synthèse des éléments TDM et comparaison par rapport à la radiographie

II-C-1)c) Classification

On notait 74% de patients ABPA-B, 19% de patients ABPA-HAM et 7% d'ABPA-CPF.

Si on compare les classifications au diagnostic et à V1 (cf. figure 29), 37% des patients étaient restés dans leur classification initiale (suivi moyen 4,7 ans).

L'état de 7 patients (26%) s'était aggravé. On constatait l'apparition de DDB (4/27), d'impaction mucoïde (1/27) ou de fibrose (1/27) chez des patients ABPA-S. Des signes de fibrose étaient détectés chez 1 patients ABPA-B. La moyenne de suivi des patients s'étant aggravés était de 7,1 ans.

Pour les 37% restant (suivi moyen de 4,4 ans), on notait une évolution « naturelle » avec un nombre de DDB stable. L'évolution était marquée soit par un comblement (2/27), soit par une détersion (8/27) des DDB avec apparition ou disparition des HAM laissant des DDB cicatricielles.

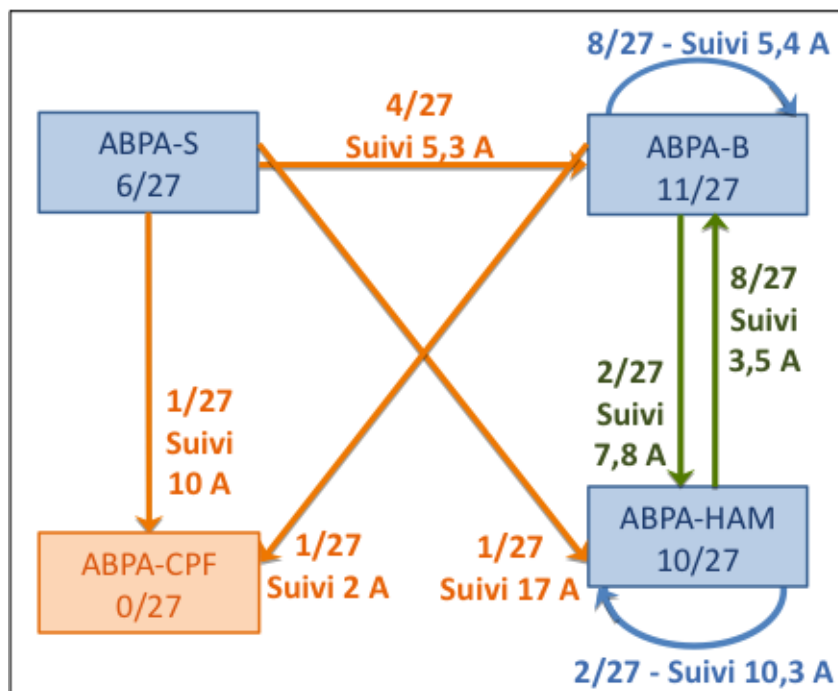


Figure 29 : Évolution des classifications entre le diagnostic et V1. La classification initiale est représentée dans les carrés, l'évolution sur les flèches avec la moyenne de suivi. A : années

Le tableau 19 résume la classification au diagnostic, la classification actuelle et compare les stades par classes.

CLASSE	STADE	N (%)	1	2	3	4	5a	6	X
AU DIAGNOSTIC	ABPA-S	11 (41%)	11 (41%)	-	-	-	-	-	-
	ABPA-B	6 (22%)	6 (22%)	-	-	-	-	-	-
	ABPA-HAM	10 (37%)	10 (37%)	-	-	-	-	-	-
À L'INCLUSION	ABPA-B	20 (74%)	-	6 (22%)	2 (7%)	7 (26%)	4 (15%)	-	2 (7%)
	ABPA-HAM	5 (19%)	-	1 (3,5%)	-	-	3 (11%)	-	-
	ABPA-CPF	2 (7%)	-	-	-	-	-	2 (7%)	-
Total		27 (100%)	-	7 (26%)	2 (7%)	7 (26%)	7 (26%)	2 (7%)	2 (7%)

Tableau 19 : Évolution des classifications dans le temps et par stade

Nous nous sommes intéressés aux différentes classifications pour savoir si certains paramètres épidémiologiques, biologiques ou fonctionnels étaient statistiquement différents (tableau 20 et 21). La seule significativité statistique porte sur les précipitines sériques, plus élevées dans le groupe ABPA-CPF.

Paramètre	Valeur	ABPA-B	ABPA-CPF	ABPA-HAM	Total	P-value
Age (A)	N	20	2	5	27	0,77
	Moyenne	58 +/- 11	55 +/- 4	60 +/- 10	58 +/- 10	
Maladie (A)	N	20	2	5	27	0,39
	Moyenne	4,6 +/- 3,9	6 +/- 5,7	10,6 +/- 8,7	5,8 +/- 5,4	
Exacerbation	N	20	2	5	27	0,16
	Moyenne	2 +/- 2	1 +/- 0	6 +/- 6	3 +/- 3	
VEMS%	N	20	2	5	27	0,67
	Moyenne	84,5 +/- 23,5	79,8 +/- 4,5	88,1 +/- 25,8	84,8 +/- 22,6	
CVF %	N	20	2	5	27	0,48
	Moyenne	103,6 +/- 19,5	90,1 +/- 9,9	107,8 +/- 22,7	103,4 +/- 19,4	
CPT %	N	19	1	4	24	0,74
	Moyenne	106,5 +/- 18,2	104,1	115,3 +/- 20,8	107,9 +/- 18,1	
DLCO %	N	19	1	4	24	0,85
	Moyenne	79 +/- 13,2	71,2	76,6 +/- 17,3	78,3 +/- 13,3	
IgE T	N	20	2	5	27	0,21
	Moyenne	871 +/- 1266	2178 +/- 2616	1064 +/- 645	1003 +/- 1272	
IgE S	N	15	2	1	18	0,88
	Moyenne	22 +/- 24	43 +/- 55	20	24 +/- 26	
Éosinophile	N	12	0	2	14	0,45
	Moyenne	0,16 +/- 0,28	-	0,01 +/- 0,01	0,14 +/- 0,26	
IgG	N	19	2	4	25	0,48
	Moyenne	58 +/- 53	100 +/- 99	101 +/- 128	68 +/- 70	

Tableau 20 : Comparaison des paramètres épidémiologiques, EFR, et biologiques selon la classification (Test de Kruskal Wallis, variables quantitatives)

Paramètre et valeur	ABPA-B	ABPA-CPF	ABPA-HAM	Total	p-value	
Précipitines (arcs)	0	6 (35%)	0 (0%)	2 (50%)	8 (35%)	0,03
	1	10 (59%)	0 (0%)	1 (25%)	11 (48%)	
	2	1 (6%)	2 (100%)	1 (25%)	4 (17%)	
	Total	17 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	23 (100%)	
Activité Catalasique	1	11 (61%)	2 (100%)	1 (25%)	14 (58%)	0,16
	0	7 (39%)	0 (0%)	3 (75%)	10 (42%)	
	Total	18 (100%)	2 (200%)	4 (100%)	24 (24%)	

Tableau 21 : Comparaison des paramètres qualitatifs (précipitines et activité catalasique) par le test de Fisher exact (variables qualitatives).

Les données radiologiques sont détaillées dans l'annexe 8.

II-C-2) TDM sinusien

Aucun patient n'avait de lésion aspergillaire spécifique sinusienne à l'inclusion. L'anomalie la plus fréquente était un comblement sinusien (44%), le plus souvent maxillaire. Un patient était porteur d'une polypose naso-sinusienne, un autre avait un polype simple et un dernier avait un kyste sous muqueux.

II-D- Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Le VEMS moyen était à 84.8% de la théorique ; le rapport de Tiffeneau à 68,9% ; la CVF à 103,4% de la théorique ; la DLCO moyenne à 78,3%. Le NO exhalé moyen à l'état de base était à 29 ppb (+/- 23).

Nous avons individualisé deux groupes de patients selon un seuil de 25 ppb (groupe NO <25 ou > 25 ppb), afin de rechercher des phénotypes d'ABPA (tableaux 22 et 23). Les patients ayant un NO >25 ppb avaient une éosinophilie statistiquement supérieure. Cette corrélation semble d'autant plus significative que l'éosinophilie est >0,7 g/L. En effet, le patient 126 avait des éosinophiles à 0,7 G/L avec un NO à 51 ppb et le patient 303 à 1,2 G/L pour un NO à 94 ppb. Les patients ayant un NO <25 ppb avaient un tabagisme supérieur. Les paramètres fonctionnels étaient statistiquement meilleurs dans le groupe NO élevé.

Paramètre	NO < 25 ppb (N=14)	NO ≥ 25 ppb (N=10)	P-value
IgE totales (kU/L)	807 +/- 1001	866 +/- 1197	0,9
Éosinophilie (G/L)	0,23 +/- 0,13	0,455 +/- 0,34	0.03
VEMS (%)	72,8 +/- 19,4	99 +/- 18,4	0.003
Tiffeneau (%)	64,8 +/- 11,7	74,3 +/- 7,9	0.04
CVF (%)	94 +/- 14,3	113,7 +/- 18,3	0.007
Score BSI	4,54 +/- 3,4	5,1 +/- 3,6	> 0.05
Durée (A)	6,5 +/- 5,9	4,3 +/- 3,8	0,32
Nombre d'exacerbation	3 +/- 3	2 +/- 1	0,49

Tableau 22 : Facteurs recherchés pour les phénotypes d'ABPA selon le seuil de 25 ppb de NO exhalé (test de Mann Whitney)

Groupe	NO <25 ppb (N=14)		NO ≥ 25 ppb (N=10)		Total		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Tabac	9	64%	2	20%	11	46%	0,05
Atopie	8	57%	7	70%	15	63%	0,68
Asthme	9	64%	6	60%	15	63%	0,58
BPCO	4	29%	0	0%	4	17%	0,11
DDB	8	62%	8	80%	16	70%	0,4
DDB	8	57%	6	60%	14	58%	0,61

Tableau 23 : Facteurs recherchés pour les phénotypes d'ABPA selon le seuil de 25 ppb de NO exhalé (test de Chi2). Les résultats selon les stades évolutifs et la classification d'ABPA ne sont pas présentés mais négatifs.

II-E- Expectoration induite

Du fait de difficultés techniques et organisationnelles, les expectorations induites à l'état de base n'ont pu être recueillies que chez 14/23 patients nantais (non réalisées chez les 4 patients du Mans). Les résultats sont résumés dans le tableau 24. L'éosinophilie bronchique est difficilement interprétable, avec une moyenne très importante à 14% mais une médiane de 2% (seuil retenu de 3%, cf. § III-B-4)b), ce qui s'explique par une étendue importante avec des variables extrêmes [0 ; 90%]. Six patients sur 14 dépassaient le seuil de 3% (cf. annexe 8)

Cellules	N	Moyenne +/- écart type	Médiane	[min ; max]
Macrophages (%)	14	27% +/- 23%	21%	[2 ; 78]
Lymphocytes (%)	14	7% +/- 21%	0%	[0 ; 81]
PNE (%)	14	14% +/- 26%	2%	[0 ; 90]
PNN (%)	14	52% +/- 35%	51%	[0 ; 98]

Tableau 24 : Résultats moyens et médians des expectorations à l'état stable

Dans la limite des résultats disponibles, aucune corrélation statistique entre éosinophilie bronchique et taux de NO exhalé n'a pu être mise en évidence (résultats non montrés).

II-F- Traitements

Les traitements à visée respiratoire ont été recueillis (cf. annexe 8). La moitié des patients avaient des bronchodilatateurs (44%) et/ou des corticoïdes inhalés

(52%). Concernant le traitement de l'ABPA, 44% des patients avaient de l'itraconazole à l'inclusion et un seul patient était sous voriconazole. Trois patients (11%) avaient des corticoïdes *per os* : 2 pour exacerbations d'asthme (corticothérapie courte) quelques jours avant V0, et un pour exacerbation d'ABPA antérieure à l'étude. Un autre patient avait une substitution par hydrocortisone.

III- DONNÉES DE L'ABPA AUX VISITES SANS EXACERBATION

III-A- Cliniques

Lors des visites en état stable, on notait une saturation moyenne de 97 +/- 2%, un BMI moyen de 23 +/- 3 kg/m² et un score ACQ à 9 +/- 9. Sur l'ensemble des visites des patients n'ayant pas eu d'exacerbation, on notait une douleur thoracique dans 1% des visites, des expectorations dans 30,9%, des sibilants dans 21,3%. Deux patients ont expectorés des moules bronchiques. Le patient 109 était en cours de traitement pour exacerbation d'ABPA depuis 8 mois : cela a été interprété comme une détersion des impactions mucoïdes et non comme une nouvelle exacerbation. Pour le patient 121, un diagnostic d'exacerbation a été porté à la visite suivante. Quatre patients (114, 115, 121, 124) ont eu des corticothérapies courtes pour des exacerbations cliniques non ABPA. Le patient 115 avait une surinfection bronchique patente. Les autres ont été stables par la suite.

III-B- Biologiques

Les moyennes des paramètres biologiques lors des visites à l'état stable sont présentées dans le tableau 25 ci-dessous. Des tests statistiques pour comparer aux valeurs de base n'ont pas été possibles du fait de l'hétérogénéité de la durée suivie.

Paramètre	N visites	Moyenne +/- écart type	Minimum ; Maximum
CRP (mg/L)	68	7 +/- 8	4 ; 52
Éosinophiles (G/L)	69	330 +/- 337	0 ; 2390
IgE totales (kU/L)	70	1019 +/- 1373	19 ; 5000
IgG (UI/mL)	66	73 +/- 68	0 ; 320

Tableau 25 : Biologie lors des visites sans exacerbation (N : nombre de visites)

La CRP moyenne était à 7 mg/L (en considérant une CRP minimale à 4 mg/L). Tous les patients (sauf le patient 117) ayant eu une augmentation de la CRP

avaient de façon concomitante une surinfection bronchique (patients 105, 110, 114, 115, 119 et 121). Après une antibiothérapie (ciblée ou probabiliste), le syndrome inflammatoire a régressé. Le patient 117 avait une augmentation modérée au décours d'une chirurgie métatarsienne (normalisée à 3 mois).

Deux patients (103 et 104) ont eu une élévation de plus de 50% des IgE totales de façon isolée. L'exacerbation n'a pas été retenue du fait de notre score composite. L'évolution dans le suivi s'est faite vers une parfaite stabilité clinique, une régression spontanée des IgE totales sans traitement spécifique. Deux patients (117 et 118) avaient des IgE totales >5000 kU/L en permanence.

Si on s'intéresse aux variations des IgE totales des visites à l'état stable, la variation moyenne dans le sens augmentation est de 30%, et de 11% si on exclu les 2 patients ayant une augmentation de plus de 50% isolée. Le suivi des IgE totales chez les patients sans exacerbation est représenté figure 30 ci-dessous.

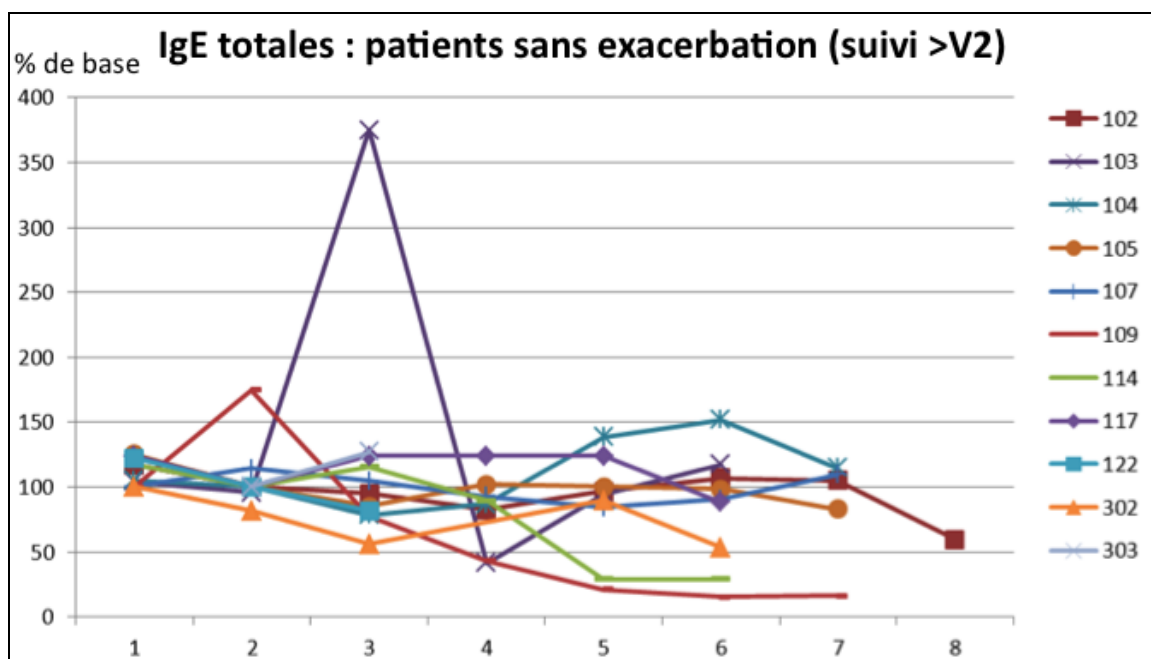


Figure 30 : Pourcentage de variation des IgE totales au cours du suivi, patients sans exacerbation

Le suivi des éosinophiles chez les patients sans exacerbation est représenté dans la figure 31 ci-dessous. Un patient a présenté une hyper-éosinophilie majeure isolée (patient 107) à 2,39 G/L pour laquelle le bilan parasitologique a retrouvé une infection par un *taenia*. Les patients 117 et 302 ont eu des variations d'éosinophiles de +100%, mais les valeurs absolues sont restées < 0,5 G/L.

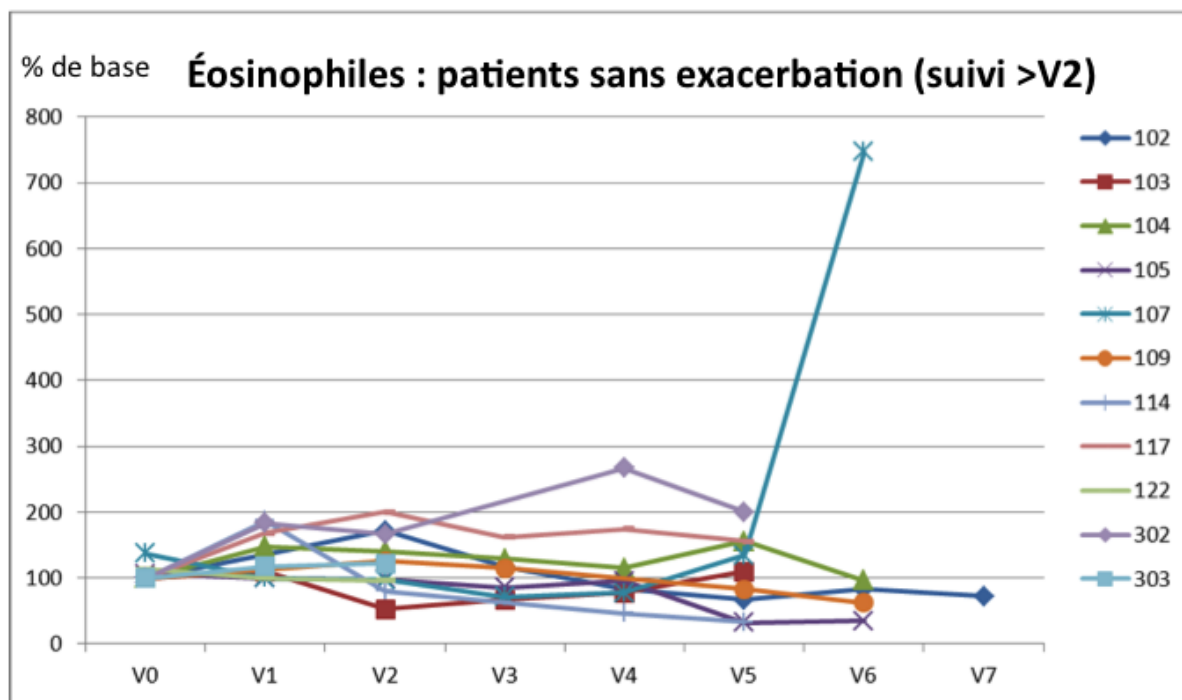


Figure 31 : Pourcentage de variation des éosinophiles au cours du suivi, patients sans exacerbation

III-C- Radiologiques

Aucun infiltrat ou modification radiologique n'a été détecté lors des visites sans exacerbation.

III-D- Fonctionnelles

Les valeurs moyennes des EFR lors des visites sans exacerbations ne sont pas présentées. Leur variation n'était pas significative, sauf pour 2 patients. Le patient 102 n'avait pas d'évènement intercurrent notable et des EFR normalisées la visite suivante. Le patient 117 a pris 10kg au cours de l'étude, qui explique l'augmentation de dyspnée et la dégradation des EFR.

Le suivi du NO en pourcentage de variation par rapport au taux basal est représenté figure 32 ci-dessous.

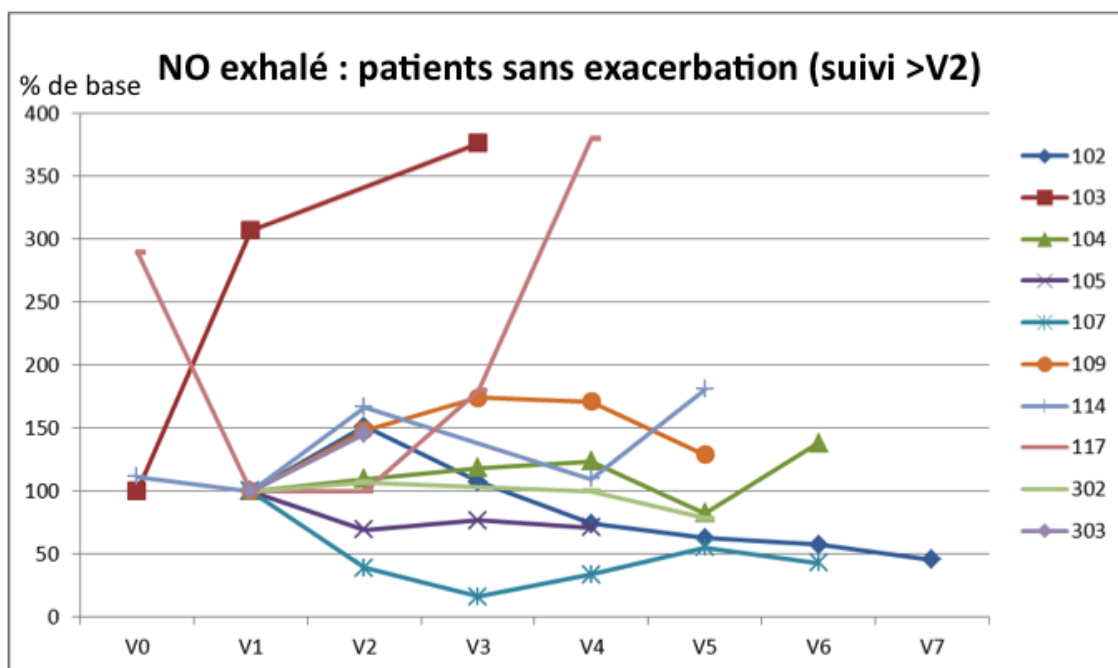


Figure 32 : Pourcentage de variation du NO exhalé au cours du suivi, patients sans exacerbation

IV- DONNÉES SUR LES EXACERBATIONS D'ABPA

IV-A- Survenue

Sur la période totale de l'étude, 10 exacerbations ont été documentées selon nos critères diagnostiques. La répartition selon le suivi est présentée dans le tableau 26 ci-dessous.

Paramètre	Suivi au cours du temps			
Temps	3 mois	6 mois	9 mois	Total
Exacerbation (N)	3	5	2	10

Tableau 26 : Survenue des exacerbations selon le temps

Du fait de l'hétérogénéité de la durée de suivi propre à notre étude, une courbe de survie avec comme événement l'exacerbation a été réalisée (tableau 27 et figure 33), qui reflète mieux cet événement qu'un taux d'exacerbation par patient.

Temps	Suivi	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Patients sans exacerbation	25	16	11	9	5
Taux de survie	100%	85,7 +/- 7,6	58,9 +/- 11,2	48,2 +/- 11,5	48,2 +/- 11,5

Tableau 27 : Analyse de survie selon le temps

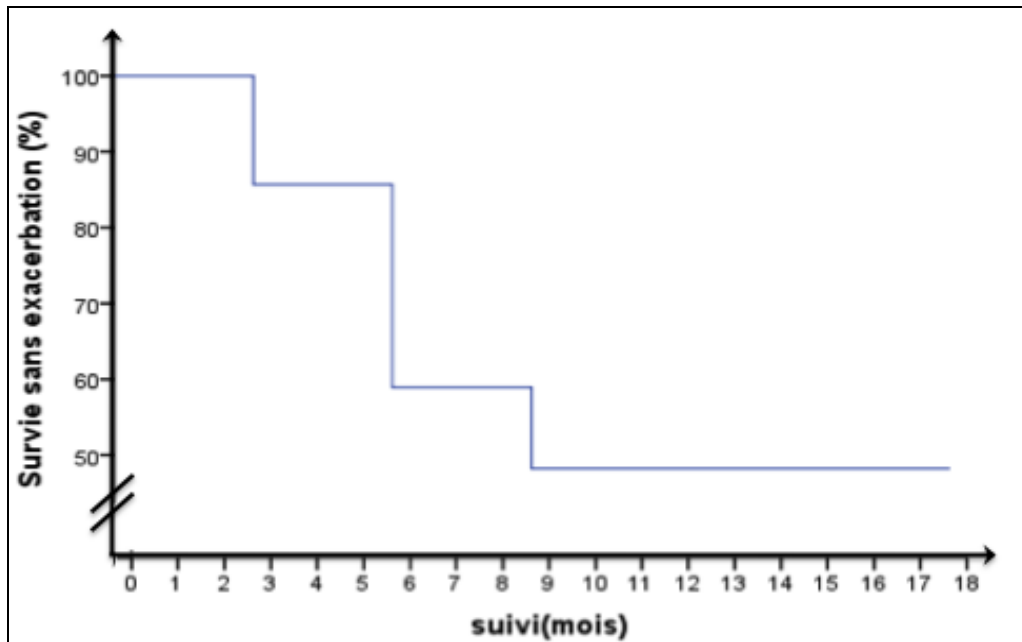


Figure 33 : Courbe de survie des exacerbations

En moyenne, l'exacerbation est survenue à 3 mois et 8 jours de l'arrêt du traitement de l'ABPA.

IV-B- Cliniques

Pendant les exacerbations (tableau 28), le score ACQ moyen était de 16 +/- 10, correspondant à une maladie instable (ACQ >9). L'examen clinique objectivait une saturation moyenne à 95% +/-3%. On notait des sibilants chez 50% d'entre eux, 80% avaient des expectorations, mais seulement 20% de moules bronchiques.

Patient	Visite	SpO2	Poids	BMI	DT	Expecto	Sibilant	Sadoul	AEG	T°C	Moules	ACQ
106	V3	98%	68	24,1	0	1	1	3	0	0	1	18
112	V2	92%	69	28,4	0	1	1	4	0	0	1	24
115	V3	89%	62,5	24,7	0	1	1	3	0	0	0	24
116	V4	99%	53	21,1	0	0	0	2	1	0	0	24
118	V3	95%	58	24,5	0	1	1	1	0	0	0	16
119	V3	97%	57	19,7	0	1	0	3	0	0	0	22
120	V3	96%	56	21,9	0	1	0	0	0	0	0	3
121	V2	92%	83	29,8	0	0	1	5	1	0	0	-
301	V4	98%	62	24,8	0	1	0	0	0	0	0	0
304	V2	98%	71	26,7	0	1	0	1	0	0	0	-
Total		95%	64	24,6	0	80%	50%	2,2	20%	0	20%	16,4

Tableau 28 : Synthèse par patient et résultats moyens des paramètres cliniques.

DT : douleur thoracique, expecto : présence d'expectoration, T°C : température.

Le score de dyspnée moyen était de 2,2, mais 50% d'entre n'avaient aucune dyspnée. Aucun patient n'était fébrile et 20% des patients se plaignaient d'altération de l'état général.

IV-C- Biologiques

Les moyennes des paramètres biologiques et les valeurs individuelles lors des exacerbations sont présentées dans le tableau 29. Les variations en pourcentages par rapport à la valeur de base sont présentées dans le tableau 30.

Patient	Visite	CRP (mg/L)	PNE (G/L)	IgE T (kU/L)	IgG (UI/mL)	Précipitine (arc)	Catalase
106	V3	4	0,76	2777	88	1	1
112	V2	4	1,06	1398	300	1	1
115	V3	6,3	1,09	1736	122	1	0
116	V4	4	0,21	1519	37	1	1
118	V3	4	0,42	5000	0	-	-
119	V3	17,9	0,71	3089	120	2	1
120	V3	4	0,7	875	64	4	1
121	V2	6,8	1,19	1918	29	0	0
301	V4	4	0,53	448	-	0	0
304	V2	4	0,8	178	29	2	0
Moyenne +/- ET		5,9 +/- 4	0,75 +/- 0,31	1894 +/- 1428	88 +/- 90	1,3 +/- 1	56%
Min ; Max		4 ; 18	0,21 ; 1,19	178 ; 5000	0 ; 300	0 ; 4	0 ; 1

Tableau 29 : Valeurs biologiques individuelles et moyennes lors des exacerbations

Trois patients avaient une CRP >5 mg/L. Le patient 115 avait une expectoration purulente au moment de l'exacerbation et avait été traité par antibiotiques en ville au préalable. Il est connu pour être colonisé à *Pseudomonas aeruginosa* et a bénéficié 3 mois après l'exacerbation d'une cure antibiotique (persistance du syndrome inflammatoire et de la purulence de l'expectoration). Le patient 119 venait d'être traité pour une surinfection bronchique à *Haemophilus influenzae*. Le patient 121 avait également présenté une surinfection bronchique (pas de germe identifié).

L'hyper-éosinophilie moyenne était à 0,75 G/L. Deux patients avaient des éosinophiles à <0,5 G/L, et seulement 3 patients avaient un taux >1 G/L. La variation moyenne lors des exacerbations était de 201% de la valeur de base (figure 34). Tous les patients sauf 1 (prise de corticoïdes avant la visite) doubleraient leur valeur (+ 100%).

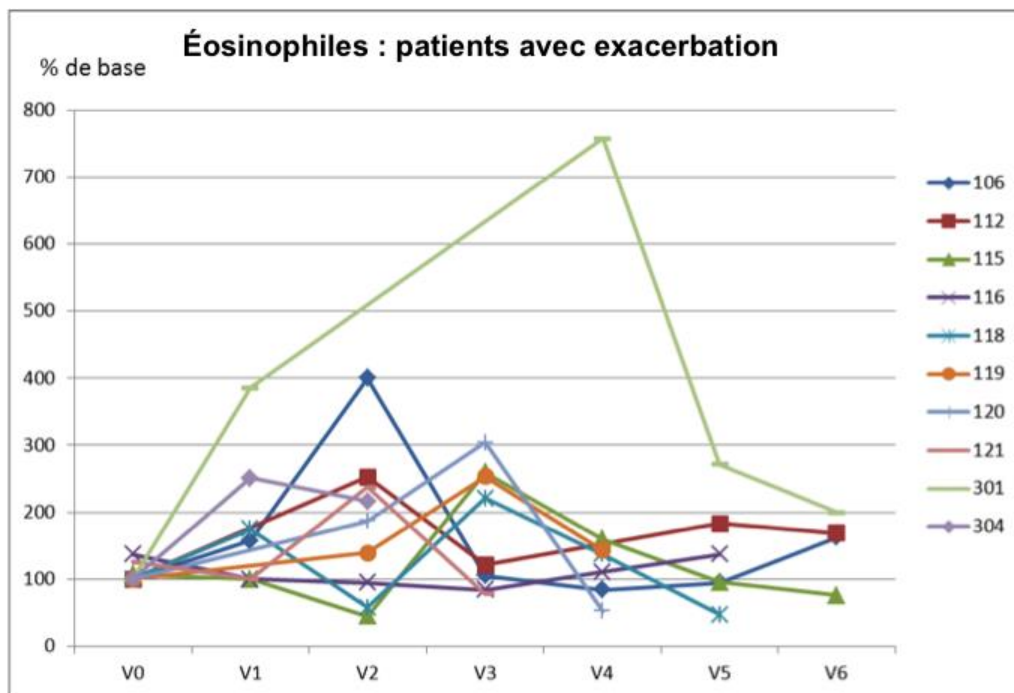


Figure 34 : Pourcentage de variation des éosinophiles au cours du suivi, patients avec exacerbation

La variation moyenne des IgE totales était de 116% ; tous les patients sauf 3 augmentaient >50% de la valeur de base (figure 35). Pour le patient 118 (variation de +2%), si on prend le nadir à l'arrêt du traitement, cette variation était de près de 100%. De plus, ses taux d'IgE totales étaient le plus souvent > 5000 kU/mL et donc non titrés par notre laboratoire, ce qui explique en partie cette absence d'augmentation significative.

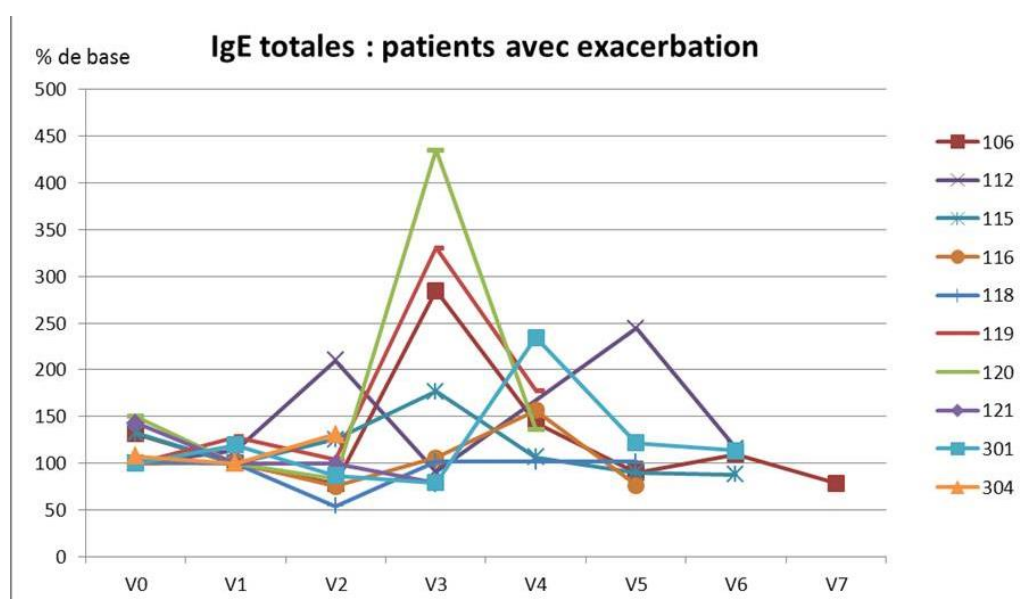


Figure 35 : Pourcentage de variation des IgE totales au cours du suivi, patients avec exacerbation

Pour le patient 121 (variation de -1%), la décompensation respiratoire avait cliniquement l'aspect d'une décompensation d'asthme réfractaire à une corticothérapie courte. Néanmoins, au vu de notre score et de l'hyper-éosinophilie à 1,1 G/L, elle a été considérée comme une exacerbation d'ABPA. Il a bénéficié d'une corticothérapie de durée intermédiaire (1 mois). Pour le dernier patient (304), la variation était de 31% seulement.

Six patients avaient une sérologie IgG positive (>30 UI/mL). La variation moyenne des IgG était de 75%, mais seuls 3 patients avaient une augmentation >50%. Le nombre d'arc moyen était de 1,3 avec 80% de patients ayant des précipitines positives ; 50% des patients avaient une activité catalasique lors de l'exacerbation.

Patient	IgE totales	IgG	Éosinophiles	NO exhalé
106	185%	-2%	300%	212%
112	110%	25%	152%	118%
115	77%	139%	160%	188%
116	56%	-55%	11%	NC
118	2%	NC	121%	NC
119	231%	300%	154%	-44%
120	335%	121%	204%	-13%
121	-1%	0%	138%	93%
301	135%	NC	657%	35%
304	31%	NC	116%	-25%
Total	116%	75%	201%	70%

Tableau 30 : Variation en pourcentages des paramètres biologiques par rapport à l'état stable

IV-D- Radiologiques

Lors des exacerbations, seulement 2/10 patients ont eu des infiltrats radiologiques (figure 36, 37 et tableau 31).

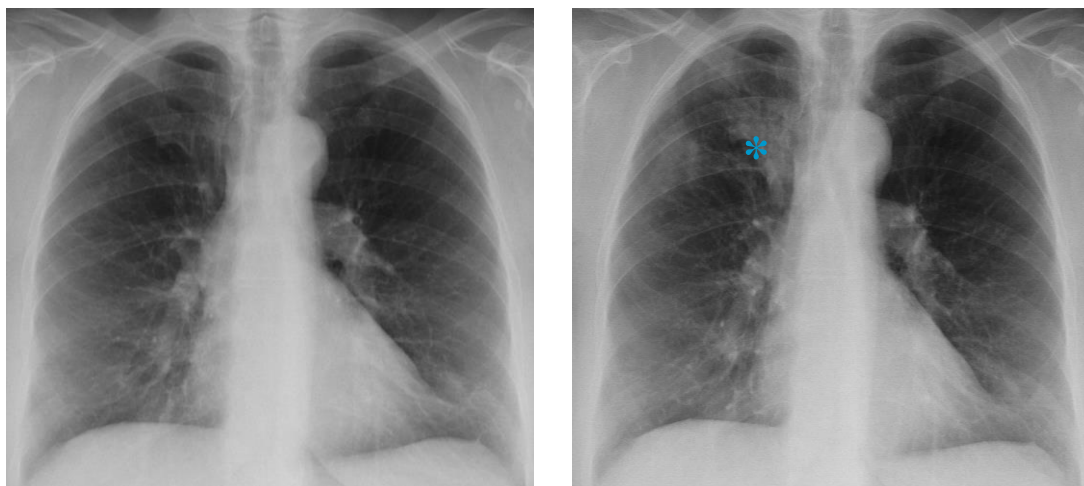


Figure 36 : Radiographies thoraciques du patient 106 avant (à gauche) et pendant l'exacerbation (à droite). On note l'apparition d'un infiltrat alvéolaire* lobaire supérieur droit.

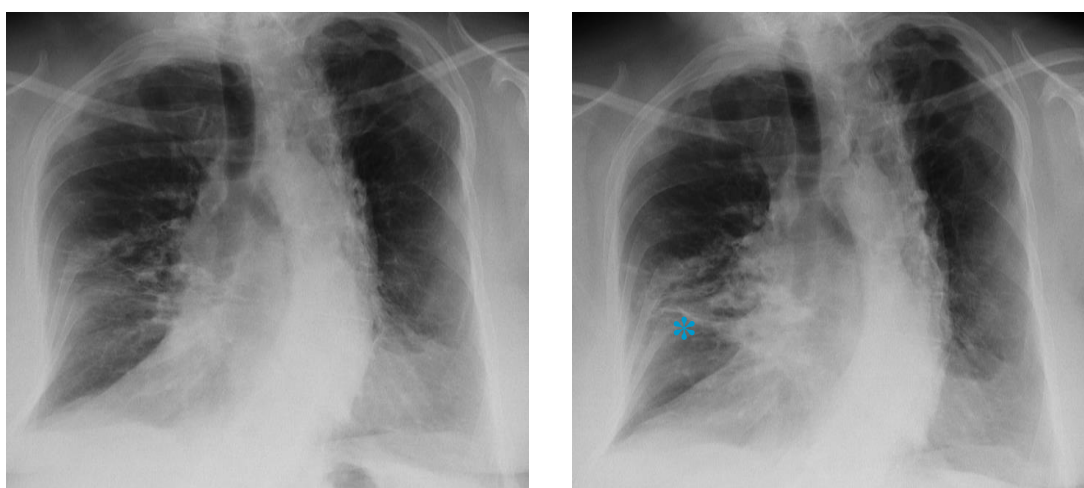


Figure 37 : Radiographies thoraciques du patient 112 avant (à gauche) et pendant l'exacerbation (à droite). On note un infiltrat alvéolaire* du lobe moyen.

Patient	Visite	Infiltrat	DDB	Fibrose	Autre
106	V3	1	1	0	0
112	V2	1	1	0	0
115	V3	0	1	0	0
116	V4	0	1	0	0
118	V3	0	1	0	0
119	V3	0	0	0	1*
120	V3	0	1	0	0
121	V2	0	1	0	0
301	V4	0	0	0	0
304	V2	0	0	0	0
Total		20%	70%	0	10%

Tableau 31 : Radiographies thoraciques lors de l'exacerbation. * Cavité de pneumonectomie

La répartition par stade et classe d'ABPA est représentée dans la figure 38 ci-dessous. On notait une prédominance d'ABPA-B et de stade 5a.

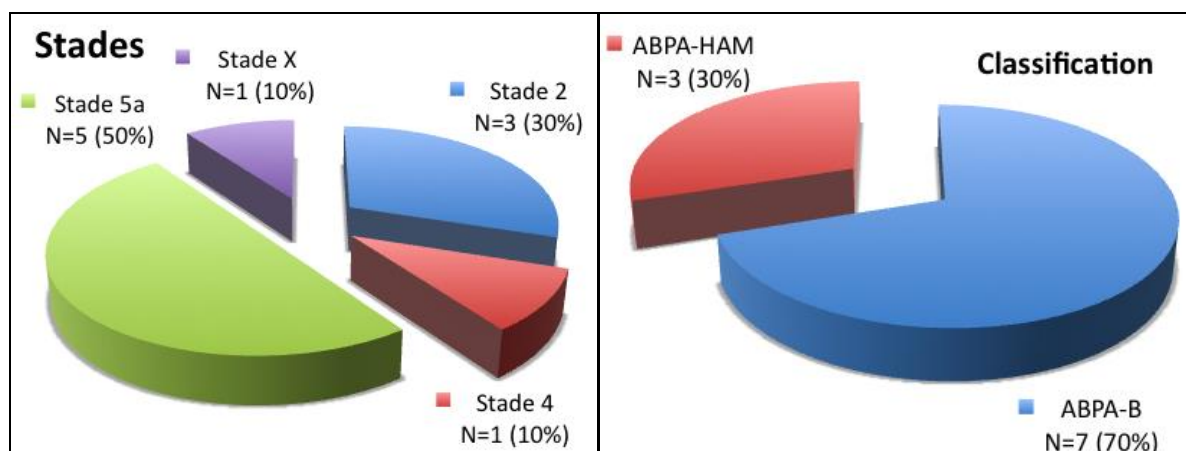


Figure 38 : Répartition des classes et stades d'ABPA chez les exacerbateurs

IV-E- Fonctionnelles

Lors des exacerbations, le VEMS moyen était de 54,2% de la théorique ; le Tiffeneau de 61,6% ; la CVF de 77,7% ; le NO exhalé à 33 ppb. La variation moyenne du NO exhalé lors des exacerbations était de 70%, mais avec des grandes variations inter-patient (augmentation franche ou diminution, comme le montre le tableau 30 et figure 39). Deux patients n'ont pas pu réaliser les EFR du fait d'une gêne majeure, et les patients du Mans n'avaient pas de spirométrie systématique à chaque visite. Les valeurs sont présentées dans le tableau 32.

Patient	Visite	VEMS (L)	VEMS%	Tiffeneau (%)	CVF (L)	CVF %	NO (ppb)
106	V3	1,95	78,3	69,2	2,82	95,9	53
112	V2	0,77	34	49	1,57	58	19
115	V3	0,69	30,6	74,1	1,74	59,3	23
116	V4	-	-	-	-	-	-
118	V3	0,91	56,2	61,1	1,49	74,1	12
119	V3	1,72	46,7	53,1	3,24	72,9	5
120	V3	1,74	79,4	63,0	2,76	105,8	52
121	V2	-	-	-	-	-	52
301	V4	-	-	-	-	-	62
304	V2	-	-	-	-	-	15
Moyenne +/- ET		1,3 +/- 0,6	54,2 +/- 21,2%	61,6 +/- 9,5%	2,3 +/- 0,76	77,7 +/- 19,4%	33 +/- 22
Médiane		1,3	51,5	62,1	2,25	73,5	23
Minimum ; Maximum		0,7 ; 2	30,6 ; 79,4	49 ; 74,1	1,49 ; 3,2	58 ; 105,8	5 ; 62

Tableau 32 : Valeurs individuelles et moyennes des EFR avec leur écart type et valeurs extrêmes.

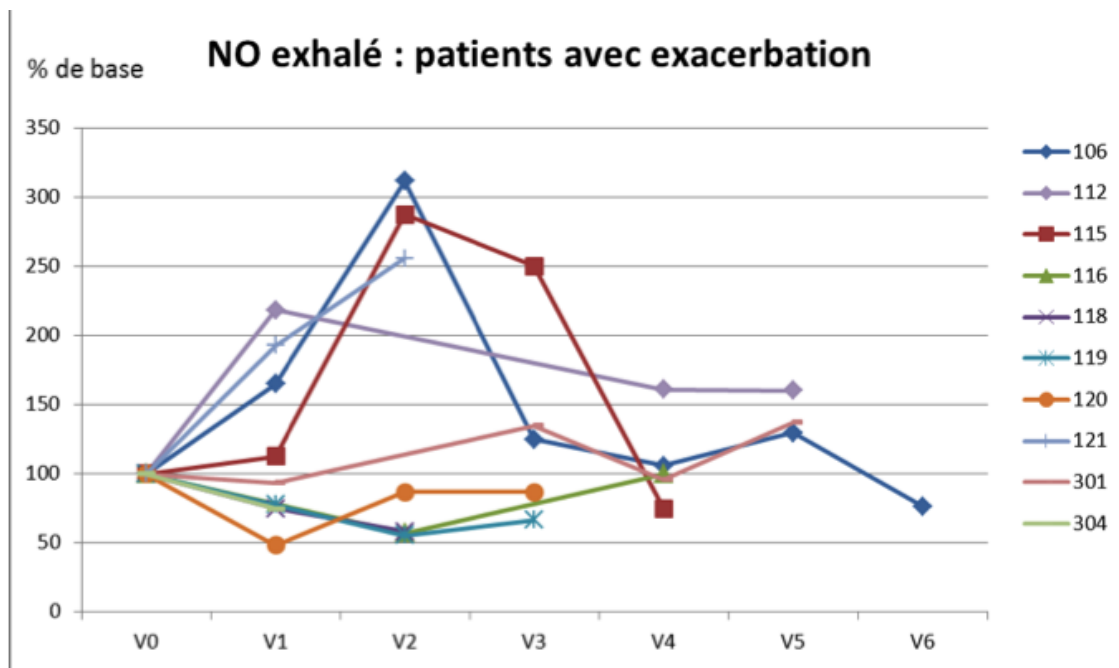


Figure 39 : Pourcentage de variation du NO exhalé au cours du suivi, patients avec exacerbation

Pour comparaison, le tableau 33 ci-dessous reporte les valeurs moyennes des EFR et rappelle les valeurs à l'état de base. Le VEMS moyen pendant l'exacerbation baissait de 30%, la CVF moyenne de 25%.

Paramètre	N	Exacerbation		État stable	
		Moyenne +/- ET	Mini ; Maxi	Moyenne +/- ET	Mini ; Maxi
VEMS (L)	6	1,3 +/- 0,6	0,7 ; 2	2,3 +/- 0,9	0,9 ; 4,7
VEMS%	6	54,2 +/- 21,2	30,6 ; 79,4	84,8 +/- 22,6	43,3 ; 136,7
Tiffeneau	6	61,6 +/- 9,5	49,0 ; 74,1	68,9 +/- 10,5	46,2 ; 84,9
CVF (L)	6	2,27 +/- 0,76	1,49 ; 3,2	3,35 +/- 1,07	1,7 ; 6,1
CVF %	6	77,7 +/- 19,4	58 ; 105,8	103,4 +/- 11,4	70,6 ; 151,4
NO	6	33 +/- 22	5 ; 62	29 +/- 24	5 ; 94

Tableau 33 : Valeurs moyennes des EFR en exacerbation et à l'état de base.

IV-F- Score diagnostique

Les détails des résultats du score sont résumés dans le tableau 34. Le nombre de critères moyens du score composite était de 3,9. On notait 2,3 critères A ; avec 1,5 critères cliniques ; 0,2 critères radiologiques et 0,6 critères EFR. Les critères les plus fréquents étaient la majoration de dyspnée (60%), l'apparition d'expectoration (70%) l'élévation des IgE totales (80%) et l'hyper-éosinophilie (80%).

Tableau 34 : Score diagnostique de l'exacerbation par patient et moyennes. SC : Signes cliniques, Dysp : Dyspnée ; DT : douleur thoracique, Exp : expectoration, MB : moules bronchiques ; RT : radiographie thoracique ; Infiltrat : infiltrat ; Atélec : atélectasie, Catal : catalase ; HE : hyperéosinophilie

IV-G- Traitement

Tous les patients ayant présenté une exacerbation ont été traités : 30% par corticothérapie seule, 70% par l'association azolé et corticoïdes (dont 1 patient par voriconazole). Le patient 116 n'avait pas très bien toléré l'itraconazole, arrêté quelques semaines avant l'exacerbation. Il a donc été décidé d'initier une corticothérapie. Le patient 119 a présenté une exacerbation sous itraconazole à dose efficace, motivant un relais par du voriconazole devant la suspicion d'inefficacité thérapeutique. Le patient 121 présentait des signes de crise d'asthme sévère, traitée en première intention par corticoïdes. Néanmoins, devant l'instabilité de l'asthme persistante, un traitement par itraconazole a été débuté après 6 semaines de corticoïdes. Trois patients ont eu une antibiothérapie, dans l'hypothèse d'une surinfection associée. Le patient 115 a eu de l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique puis l'association ceftazidime et tobramycine après identification d'un *Pseudomonas aeruginosa*. Le patient 120 a eu de la clarithromycine puis du levofloxacine sans germe identifié (allergie à la pénicilline). Le patient 121 a été traité par amoxicilline associée à de l'acide clavulanique puis de l'azithromycine.

La durée moyenne de corticothérapie était de 5,1 semaines. La durée moyenne de l'itraconazole était de 10 mois et 17 jours.

Les traitements par patient sont développés dans le tableau 35 ci-dessous.

Patient	Stop ttt	Classe	Stade	Azolé	CTC	ATB	Itra (m)	CTC (s)	Vori (m)
106	6	ABPA-B	5a	1	1	0	12	3	NA
112	1	ABPA-B	5a	1	1	0	12	6	NA
115	6	ABPA-HAM	5a	1	1	1	12	6	NA
116	2	ABPA-B	2	0	1	0	NA	6	NA
118	0,5	ABPA-B	2	1	1	0	12	6	NA
119	0	ABPA-B	4	1	1	0	NA	4	6
120	5	ABPA-B	5a	1	1	1	6	4	NA
121*	3	ABPA-HAM	2	1	1	1	6	6	NA
301	6	ABPA-B	5a	1	1	0	8	6	NA
304	NC	ABPA-HAM	X	0	1	0	NA	4	NA
Total	3,3	-	-	80%	100%	30%	10,57	5,1	6

Tableau 35 : Traitements reçus par patient et moyennes.

CTC : corticoïdes, Itra : itraconazole ; Vori : voriconazole ; (s) : durée en semaines ; (m) : durée en mois. * Patient 121 traité par itraconazole à 1 mois des CTC.

IV-H- Évolution

La durée moyenne de résolution de l'ensemble des critères diagnostiques (tableau 36) était de 6 mois (critères A + B). La résolution moyenne des critères B (biologiques) était un peu plus rapide (5 mois) que la résolution des critères A (6 mois). La résolution clinique et radiologique était rapide (3 mois quels que soient les critères) à l'inverse de la résolution des EFR plus lente (7,8 mois).

Patient	Vx	A+B	A	SC	Dyspn	AEG	Expecto	Moule	RT	Infilt	EFR	VEMS	CV	B	IgE	Catal	HE
106	V3	6	6	3	3	-	3	3	3	3	6	6	-	3	3	-	3
112	V2	12	12	3	3	-	3	3	3	3	9	-	9	12	3	-	12
115	V3	15	15	-	-	-	-	-	-	-	15	6	15	6	-	-	6
116	V4	3	3	3	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-
118	V3	6	6	-	-	-	-	-	-	-	6	6	-	6	6	-	-
119	V3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3
120	V3	3	3	3	-	-	3	-	-	-	3	3	-	3	3	3	3
121	V2	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	3
301	V4	3	3	3	-	-	3	-	-	-	-	-	-	3	3	0	0
304	V2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		6	6	3	3	3	3	3	3	3	7,8	5,25	12	4,7	3,4	2	4,3

Tableau 36 : Résolution des critères diagnostiques d'exacerbation en mois par patient et résultats moyens. SC : Signes cliniques, Dysp : Dyspnée, Exp : expectoration, MB : moule bronchique ; RT : radiographie thoracique, Infilt : infiltrat, Catal : catalase, HE : hyper-éosinophilie.

IV-I- Facteurs de risque liés aux exacerbations

Les facteurs associés aux exacerbations ont été recherchés par le modèle de Cox au risque de 5%. Il n'existait aucune exacerbation chez les BPCO / emphysémateux ni chez les ABPA-CPF. Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence. Les facteurs étudiés sont résumés dans le tableau 37 ci-dessous.

Variables		N	HR	IC à 95%	p-value
Femme vs homme		27	3,6	0,8 - 17,3	0,1
Âge		27	1	0,96 - 1,07	0,59
Atopie (non vs oui)		27	1,2	0,3 - 4,8	0,78
Asthme (non vs oui)		27	0,76	0,2 - 2,9	0,69
DDB (non vs oui)		27	1,7	0,5 - 5,8	0,42
Durée évolution ABPA		26	1	0,9 - 1,2	0,36
Exacerbation 2 années préalables		27	1,1	0,9 - 1,4	0,11
Nombre de cures CTC		25	1,1	0,9 - 1,3	0,38
Nombre de cures d'itraconazole		25	1,1	0,9 - 1,4	0,25
ABPA-HAM vs ABPA-B		27	5,5	1,3 - 23,6	0,07
Score DDB		25	1,1	0,99 - 1,31	0,07
Stade	1 vs 5a	25	0,9	0,2 - 4,2	0,32
	4 vs 5a		0,1	0,01 - 0,87	
Gravité DDB	L vs S	25	0,2	0,04 - 1,2	0,08
	M vs S		1,5	0,3 - 7,3	
Éosinophiles		27	1	0,99 - 1,0	0,92
IgE totales		27	1	1,0 - 1,001	0,67
Activité catalasique		27	1,9	0,48 - 8,23	0,34
Précipitines (arcs)		27	0,38	0,1 - 1,29	0,12
EFR	VEMS %	27	0,99	0,96 - 1,02	0,41
	Tiffeneau	27	0,98	0,93 - 1,04	0,53
	CVF %	27	0,99	0,96 - 1,03	0,62
	CPT %	24	0,99	0,96 - 1,03	0,96
	DLCO	24	1,01	0,96 - 1,05	0,79
	FeNO	24	0,98	0,95 - 1,02	0,3

Tableau 37 : Facteurs étudiés en lien avec les exacerbations (Modèle de Cox)

IV-J- Évènements indésirables

Deux patients (103 et 114) ont présenté une dégradation significative de leur VEMS lors de l'expectoration induite. Cette dégradation a été résolutive après un aérosol de β 2- mimétique, sans nécessité d'autre traitement additionnel ou d'hospitalisation.

DISCUSSION

I- INTÉRÊT DE CETTE ETUDE

Cette étude prospective porte sur 27 patients inclus dans le protocole « TARC » en cours. Ce protocole devrait se terminer dans 2 ans. L'étude spécifique porte sur le dosage de la chimiokine TARC, l'étude de l'activation lymphocytaire et une enquête environnementale. Ces données n'étaient pas disponibles au moment de notre travail, car l'analyse biologique de ces paramètres aura lieu à la fin de l'étude (laboratoire de l'INSERM), de même que l'analyse environnementale.

Nous avons analysé les 27 premiers patients pour déterminer leurs caractéristiques épidémiologiques, les caractéristiques de l'ABPA à l'état de base et évaluer les critères clinico-bio-radiologiques permettant un diagnostic précoce des exacerbations. Nous avons pu recueillir la variabilité des paramètres au cours d'un suivi sans exacerbation, qui permet de mieux apprécier les seuils définissant les exacerbations. Le NO exhalé et l'expectoration induite ont été analysés. L'étude a permis de définir une courbe de survie, et d'évaluer un score d'exacerbation multi-paramétrique.

II- COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC LA LITTÉRATURE

II-A- Caractéristiques épidémiologiques de base

Notre population d'ABPA était constituée de 10 hommes et 17 femmes (sexe ratio 0,6). L'âge moyen était de 58 ans, beaucoup plus élevé que dans les cohortes disponibles. Dans la cohorte d'*Agarwal* [4] (Inde), l'âge moyen était de 30 ans, avec un sexe ratio plutôt en faveur des hommes (1,3). Dans celle de *Kumar* [99] (Inde), l'âge moyen était de 22,5 à 36 ans selon les sous-groupes radiologiques avec un sexe ratio à 1.

L'ABPA ne touche pas que les patients asthmatiques : seulement la moitié de nos patients ABPA (55%) le sont, 11% ont un asthme associé à un emphysème ou une BPCO post-tabagique. Un patient a un emphysème isolé, et 26% avaient des antécédents de DDB. Cela semble contradictoire avec les grandes cohortes d'asthmatiques fréquemment publiées [9, 27–30] et le faible nombre de *cases reports* [24–26] d'ABPA liées à d'autres maladies (hors mucoviscidose). La cohorte

d'Agarwal [38] ne retrouvait que 1% de BPCO ; il n'existe aucune donnée sur les DDB hors mucoviscidose.

Les grandes séries actuelles sont d'origine indienne [54, 99], avec des facteurs environnementaux et/ou génétiques spécifiques qui peuvent expliquer ces variations épidémiologiques. Les facteurs environnementaux comme la pollution atmosphérique et l'exposition allergénique sont supérieurs dans ce pays par rapport aux états occidentaux. Chez 4 de nos patients, un facteur environnemental a déclenché l'exacerbation initiale. Le patient 107 a été exposé massivement aux poussières lors de travaux, avec une dyspnée dont la persistance a conduit au diagnostic d'ABPA. La patiente 112 avait une exposition domestique franche (moisissures visibles dans les pièces humides de sa maison). La patiente 122 avait une maison ancienne humide et utilisait du compost pour le jardinage. Le patient 123 était exposé au bois en décomposition.

Le délai diagnostique moyen était de 22 mois. Notre cohorte a été suivie pour l'ABPA avant l'inclusion pendant 5,8 ans en moyenne, suivi prolongé non rapporté dans la littérature.

II-B- Données de l'ABPA à l'état de base

II-B-1) Clinique à l'état de base

Les patients étaient peu symptomatiques à l'état de base, avec un score ACQ à 8 qui correspond à un contrôle acceptable de l'asthme (<9/42) [93] et une dyspnée sur l'échelle de Sadoul à 1. Le suivi de nos patients sur le score ACQ est critiquable : en effet, ce score est validé chez les asthmatiques, mais non chez les patients atteints de BPCO ou de DDB. L'item le plus critiquable du score est celui de la prise des broncho-dilatateurs de courte durée d'action. La BPCO et la DDB sont définis par une obstruction bronchique fixée, moins sensible à l'action des broncho-dilatateurs. En période d'exacerbation, le bronchospasme surajouté reste cependant sensible à ces traitements.

II-B-2) Radiologie à l'état de base et classification

Notre étude a mis en évidence que 100% des patients à l'inclusion étaient porteurs de DDB, principalement cylindriques. Le cliché thoracique était mis en défaut chez 31%, ce qui est concordant avec les résultats d'Agarwal [4] qui retrouvait 44% (4/9 patients) re-classification en ABPA-B. La classification

radiologique ne peut être faite qu'avec l'examen de référence qui est la TDM. Ce travail montrait des DDB diffuses chez 84% de nos patients *versus* 40% dans la série d'*Agarwal*. Le score radiologique BSI moyen était de 5, ce qui n'a jamais été évalué dans les autres cohortes d'ABPA. On note des aspects de bronchiolite fréquents (35%), par comblement endo-bronchique (mucus), ou par infiltration cellulaire inflammatoire bronchiolaire. *Agarwal* [4] objectivait 46% de bronchiolite.

En ce qui concerne les classifications d'ABPA, on notait 74% d'ABPA-B, 19% d'ABPA-HAM, 7% d'ABPA-CPF. En comparaison, le stade radiologique de nos patients était plus sévère que dans la série scannographique prospective d'*Agarwal* [4], portant sur des patients inclus au diagnostic d'ABPA, alors que notre moyenne de suivi était de 5,8 ans. Si on compare nos patients au diagnostic avec cette série [4], on retrouve respectivement 41% vs 36,7% d'ABPA-S ; 22% vs 41,7% d'ABPA-B et 37% vs 21,7% d'ABPA-HAM. Aucun patient n'était resté en ABPA-S. On note chez nos patients 26% d'aggravation radiologique sur la classification entre le diagnostic et l'inclusion. Ce sous-groupe tend à avoir un suivi plus prolongé (7,1 ans vs 4,4-4,7 ans pour les « stabilisés »). Il n'y a pas de données sur le suivi radiologique prolongé dans la littérature. Pour ce qui est de la classification ABPA-CPF récemment individualisée, il a été difficile de classer ces patients. Il n'est pas toujours aisé de séparer les séquelles fibrosantes dues à la maladie sous-jacente, les anomalies dues aux pathologies associées (DDB, cyphoscoliose, séquelle de tuberculose, distension sur fibro-emphysème) des aspects évolutifs fibrosants de l'ABPA. Par exemple, l'emphysème para-cicatriciel du patient 125 nous semble secondaire à l'ABPA. Cette lésion n'est pas décrite dans les anomalies définissant l'ABPA-CPF. Ces recommandations récentes résultent d'une concertation d'experts et ne repose pas sur une étude prospective validée, qui permettrait de préciser ce sous-groupe.

Nous avons analysé les valeurs à l'état de base de ces sous-classes. Nous n'avons pu mettre en évidence de données statistiquement différentes, hormis sur les précipitines qui sont plus élevées chez les patients ABPA-CPF. Cette corrélation statistique semble peu pertinente dans ce groupe à effectif réduit (N=2).

II-B-3) Biologie à l'état de base

La CRP était <5 mg/L sauf chez un patient, avec une cause extra-respiratoire retrouvée (patient 117, cf. § Résultats V-B-2).

Le taux d'éosinophiles moyen à l'état de base était normal à 0,324 G/L. Quatre patients (108, 109, 126, 303) avaient une hyper-éosinophilie (108 et 109 à 0,54 G/L, 126 à 0,71 G/L et 303 > 1G/L) qui restait stable au cours du suivi, ce qui correspond à un nadir sans retour à l'état de base. Les taux (état stable ou rémission) décrit par *Salez* [5] et *Wark* [6] étaient similaires (0,3-0,4 G/L).

Le seuil d'IgE totales permettant de retenir le diagnostic d'ABPA reste sujet à débat. Néanmoins, 3 patients pour lesquels le diagnostic d'ABPA a été retenu n'avaient pas au diagnostic le seuil minimal de 417 kU/mL. Le patient 103 avait une HSI, un infiltrat radiographique, une sérologie IgG anti-aspergillaire et des précipitines positives. Le patient 109 avait une HSI, un infiltrat avec HAM, des DDB proximales, une sérologie IgG anti-aspergillaire et des précipitines positives. Le patient 115 avait une HSI, des DDB proximales, une sérologie IgG anti-aspergillaire et des précipitines positives. Ces patients ont développé une authentique ABPA, ce qui plaide pour conserver ce seuil diagnostique. Le seuil initialement retenu selon *Greenberger* [61] était de 1000 ng/mL (soit 417 kU/L), seuil relevé à 1000 kU/L dans les recommandations issues de population indienne [51]. Ce seuil permet, d'après les auteurs [9, 51, 54], de distinguer le SAFS à *Aspergillus* spp. de l'ABPA (meilleure spécificité). L'absence de suivi prospectif dans ces études ne permet pas de dire combien de SAFS vont évoluer vers l'ABPA.

Les populations indiennes ont des taux d'IgE totales plus élevées au diagnostic, avec un taux moyen de 6068 kU/mL [4] *versus* 2010 kU/L chez nos patients au diagnostic (moyenne de 1003 kU/L à l'inclusion). Nos résultats d'IgE totales se rapprochent des cohortes européennes comme celle de *Salez* [5] et de *Wark* [6], qui notaient respectivement des IgE totales moyennes à 1248 kU/L (après stabilisation sous traitement) et 1097-1480 kU/L (à l'état stable).

Les sérologies IgG anti-aspergillaires en ELISA et en immunoélectrophorèse étaient positives dans la majorité des cas (60 et 65%). *Salez* [5] et *Wark* [6] retrouvaient des taux similaires de précipitines positives (78% et 43-53%).

II-B-4) Explorations fonctionnelles à l'état de base

Nous ne disposons pas de données chiffrées dans la littérature sur les valeurs moyennes des EFR. On dispose seulement de pourcentages d'obstruction : légère VEMS >70%, modérée 50%<VEMS<70% ou sévère VEMS <50%. Le retentissement de l'ABPA était en moyenne léger (84,8%), avec seulement 3 patients (112, 114, 115) ayant un VEMS à moins de 50%, aucun n'ayant un VEMS <30% (minimum 43%). Le patient 112 était suivi pour l'ABPA depuis 9 ans, avait une ABPA-B, stade 5a, avec un score de DDB à 11. Le patient 114 était suivi depuis 8 ans, avait une ABPA-B, stade 4, un score de DDB à 4. Le patient 115 était suivi depuis 20 ans, avait une ABPA-HAM, stade 5a, avec un score de DDB à 12. Les EFR des cohortes disponibles en comparaison à nos patients au diagnostic et à l'inclusion de l'étude sont résumées dans le tableau 38.

VEMS	ABPA-S	ABPA-B	ABPA-HAM	ABPA-ORF	ABPA-CPF
Nombre de patient					
Kumar [99]	6	6	NA	6	NA
Agarwal [4]	55	107	45	27	NA
Etude : diagnostic - inclusion	6 - 0	8 - 20	9 - 5	NA	0 - 2
EFR normales					
Kumar	33%	0	NA	0	NA
Agarwal	27,3%	17,8%	22,2%	14,8%	NA
Etude : diagnostic - inclusion	17% - 0	37,5% - 55%	67% - 40%	NA	0 - 0
VEMS >70%					
Kumar	33%	33%	NA	0	NA
Agarwal	25,5%	27,6%	22,2%	22,2%	NA
Etude : diagnostic - inclusion	33% - 0	25% - 20%	0 - 40%	NA	0 - 100%
VEMS 50-70%					
Kumar	33%	50%	NA	16%	NA
Agarwal	36,4%	30,8%	33,3%	25,9%	NA
Etude : diagnostic - inclusion	33% - 0	25% - 15%	33% - 0	NA	0 - 0
VEMS <50%					
Kumar	0	16%	NA	84%	NA
Agarwal	10,9%	24,3%	22,2%	37%	NA
Etude : diagnostic - inclusion	17% - 0	12% - 10%	0 - 20%	NA	0 - 0

Tableau 38 : Valeurs des EFR selon la classification, de notre étude (EFR au diagnostic et à l'inclusion), en comparaison avec l'étude prospective d'Agarwal [4] et rétrospective de Kumar [99].

Concernant l'étude des deux groupes selon un seuil de 25 ppb de NO exhalé, on note corrélation statistique négative avec le tabac ; positive avec l'éosinophilie sanguine (mais non bronchique), le VEMS, le Tiffeneau et la CVF. Pour ce qui est du lien avec le tabagisme et l'hyper-éosinophilie ceux-ci sont connus et concordants [86]. Le NO baisse en cas de broncho-constriction (par diminution de la ventilation des voies aériennes et alvéolaire) [93]. Dans notre

étude, les 3 patients avec syndrome obstructif sévère avaient un NO bas (patients 112, 114 et 115) et étaient tabagiques. Nous n'avons pu, du fait de l'hétérogénéité de durée de suivi, rechercher de corrélation entre le taux de NO et le risque d'exacerbation. Les premiers résultats montrent que 3/10 exacerbations ont eu lieu parmi les patients à NO > 25 ppb. Nous nous attendions à retrouver une corrélation entre NO élevé et éosinophilie bronchique, résultat négatif surprenant. L'évaluation statistique sera à réaliser en fin d'étude avec l'ensemble des données.

Pour ce qui est de l'expectoration induite, *Wark* [6] retrouvait un taux moyen d'éosinophile de 3,5% à l'état stable baissant sous itraconazole à 0,5% en moyenne. Du fait de la variabilité importante des 14 patients analysés sur ce paramètre, la moyenne était très élevée à 14%, mais la médiane à 2%. Si l'on considère le seuil retenu chez l'asthmatique de 3%, 6/14 patients avaient des éosinophiles à plus de 3% (cf. annexe 7).

II-C- Suivi hors exacerbation

Au cours du suivi hors exacerbation, 2 patients ont expectoré des moules bronchiques : pour le patient 109, il s'agissait d'une détersion d'HAM et pour le patient 121, le signe précurseur d'une exacerbation. Quatre patients ont eu des corticothérapies courtes pour des exacerbations non ABPA.

Aucune modification radiologique n'a été notée.

L'étude de la variabilité des IgE totales dans le suivi longitudinal a montré une variation moyenne de 30%. Cette donnée n'a pas été évaluée chez les patients ABPA. Au vu de cette moyenne de variation, le seuil d'exacerbation recommandé de >50% d'élévation semble pertinent. Deux patients considérés stables avaient eu des variations des IgE totales >50%, ce qui renforce l'idée qu'une exacerbation ne peut être définie que par ce seul paramètre.

Les éosinophiles sont restés inférieurs à 0,5 G/L sauf pour 4 patients, pour lesquels le taux était stable au cours du suivi chez 3 d'entre eux. Le dernier a présenté une hyper-éosinophilie majeure ayant conduit au diagnostic d'une infection parasitaire (*taenia*).

La sérologie anti-aspergillaire a pu se négativer, de même que le taux de précipitine et l'activité catalasique.

II-D- Exacerbations

Nous avons observé 10 exacerbations sur la période de suivi. Du fait de l'hétérogénéité dans la durée de suivi des patients, un taux moyen d'exacerbation n'a pu être défini. Dans la littérature, *Salez* [5] retrouvait un taux entre 0,93 et 2,2 exacerbations par an et par patient. *A.Pipet* [134] retrouvait 0,46 exacerbation /an dans le sous-groupe des patients suivis 5 ans. Si on applique cette dernière fréquence à nos 25 patients et notre durée de suivie moyenne de 9 mois, nous attendions 8 exacerbations.

II-D-1) Données cliniques

Les signes cliniques, isolément peu spécifiques, ne permettent pas d'assurer le diagnostic d'exacerbation d'ABPA (par rapport aux autres diagnostics différentiels, cf. § V). Seul l'expectoration de moules bronchiques reste caractéristique de la maladie. Le score ACQ lors des exacerbations était à 16/42 en moyenne, ce qui correspond à un asthme instable (>9/42).

II-D-2) Données biologiques

Dans notre étude, aucune élévation de la CRP n'a été attribuée de façon isolée à une exacerbation d'ABPA (surinfection associée ou autre cause).

L'hyper-éosinophilie est dans notre travail un critère quasi-constant, présent dans 80% des cas, avec une augmentation de +100% (doublement) chez 9/10 patients. La patiente 116 avait pris des corticoïdes avant la consultation, expliquant cette absence d'augmentation significative. Dans les séries d'*Agarwal* [4] et de *Kumar* [99], dans lesquelles les patients étaient inclus en période d'exacerbation (stade 1), l'hyper-éosinophilie moyenne était de 0,85 G/L, et 0,9-1,2 G/L, ce qui est plus élevé que la moyenne de notre cohorte (0,75 G/L). Ceci s'explique probablement par un diagnostic de l'exacerbation plus tardif.

Le seuil d'IgE totales par rapport aux variations « physiologiques » à l'état stable a été discuté (cf. § Discussion II-E). On constate que 3 patients n'avaient pas d'augmentation de leurs IgE totales >50%. La patiente 121 avait eu des corticothérapies courtes préalables au diagnostic d'exacerbation. Nous n'avons pas d'explication pour le patient 304. La patiente 118 avait des taux >5000 kU/L, rendant difficile le suivi évolutif, notre laboratoire ne titrant pas les IgE totales au-delà de 5000 kU/mL. L'ABPA est une maladie chronique, de suivi difficile, pour

laquelle le patient oscille entre rémission avec ou sous traitement et exacerbation. Afin d'affiner le suivi et le diagnostic d'exacerbation, le plus pertinent semble de définir à chaque épisode les meilleurs paramètres attendus ultérieurs (nadir). En effet, les IgE totales ne diminuent le plus souvent que de 25 à 50% au décours d'une exacerbation, avec une évolution « en marche d'escalier », dont la dernière doit servir de référence. L'élévation des IgE totales était un critère sensible d'exacerbation, présente chez 80% des patients.

Nous n'avons pu réaliser de corrélation avec les IgE spécifiques, variable non prévue dans le protocole « TARC ». Il nous semble que ce paramètre pourrait avoir un intérêt, notamment chez les patients ayant des IgE totales > 5000 kU/L.

La variation de la sérologie IgG anti-aspergillaire en ELISA semble moins intéressante, avec des variations hétérogènes. De même, les précipitines ou l'activité catalasique n'ont augmenté que dans 20% des cas sur les données actuelles de notre étude.

II-D-3) Données radiologiques

L'apparition d'un infiltrat radiologique est rare (20%) dans le cadre d'un suivi radiologique rapproché. Il est souvent caractéristique en l'absence d'argument pour une pneumopathie bactérienne.

II-D-4) Données fonctionnelles

On notait une décroissance moyenne lors de l'exacerbation de plus de 20% pour le VEMS et la CVF par rapport à l'état de base. Cette décroissance est pertinente cliniquement (test statistique non réalisé du fait de l'hétérogénéité de la durée de suivi).

Plus que le seuil de NO exhalé (par exemple 25 ppb), c'est la variation individuelle qui semble intéressante, avec une moyenne chez les exacerbateurs de +70%, 6/10 patients ayant une augmentation de plus de 50% par rapport à l'état de base. Ce seuil de 50% pourrait intégrer notre score multi-paramétrique d'exacerbation. Aucune étude n'est disponible actuellement à ce sujet.

II-D-5) Facteurs liés aux exacerbations

Dans les données épidémiologiques, cliniques et radiologiques initiales, aucun facteur n'est statistiquement corrélé avec la fréquence des exacerbations. Le

manque de puissance de notre étude lié à une durée de suivi insuffisante ne permet pas de conclusion définitive. *Agarwal* [4] avait un taux d'exacerbation supérieur chez les patients ABPA-HAM, avec (tableau 39).

Classification	Exacerbation/an (N patient)	Odds Ratio	P-value
ABPA-S	0 (55)	1,014	0,901
ABPA-B	1 (107)	3,41	0,05
ABPA-HAM	3 (45)	6,86	0,001
ABPA-ORF	1 (19)	1,34	0,505

Tableau 39 : Taux d'exacerbation selon le stade dans l'étude prospective d'*Agarwal* [4]

II-D-6) Score multi-paramétrique

Notre score a permis de « rattraper » 2 diagnostics d'exacerbation, par rapport aux critères du groupe ISHAM [51] (signes cliniques ou radiologiques et élévation des IgE totales >50%). Le patient 115 n'avait pas de signes cliniques, mais une dégradation des EFR et une hyper-éosinophilie. Le patient 121 avait des signes cliniques et une hyper-éosinophilie.

Ce score semble intéressant, car il regroupe de façon systématique l'ensemble des arguments qui permettent de décider ou non d'une exacerbation. L'hyper-éosinophilie est un critère associé, qui serait même plus précoce que l'élévation des IgE totales. En effet, les variations (doublement des éosinophiles) étaient plus précoces que les IgE totales chez 4/10 patients (106, 120, 301 et 304). L'adjonction de l'élévation de NO exhalé semble intéressante. L'augmentation significative du NO exhalé était plus précoce que l'hyper-éosinophilie chez 3 patients (112, 115, 121) et survenait en même temps chez 1 patient (106).

Selon des études récentes, le dosage de la chimiokine TARC pourrait avoir un intérêt diagnostique précoce. C'est le critère principal investigué dans notre étude « TARC ». La protéine TARC ou CCL117 est une chimiokine de la famille des β -chimiokines qui a pour récepteur le CCR4. C'est une protéine essentiellement TH2 [135]. Pour les patients atteints de mucoviscidose et d'ABPA [63], un pic de TARC était constaté plus précocement que les signes d'exacerbations cliniques et le pic d'IgE totales [136]. Cette chimiokine n'a pas été étudiée chez les patients ABPA, hors mucoviscidose. Le diagnostic précoce de l'ABPA et ses exacerbations reste le problème majeur des cliniciens.

II-D-7) Traitement des exacerbations

Selon les recommandations [51], 3 patients (30%) n'auraient pas dû être traités en première intention par itraconazole (stade 2). Néanmoins, au vu de l'épargne cortisonique démontrée [5], la diminution des exacerbations [6] et la réponse globale [115], les habitudes européennes tendent à une prescription précoce d'itraconazole. Les recommandations actuelles sont largement issues d'expert indiens, lieu où l'accès aux thérapeutiques coûteuses est moindre (corticoïdes à 0,1 €/jour versus 5 €/jour pour l'itraconazole).

II-D-8) Évolution des exacerbations

Nous avons observé une hétérogénéité dans la durée de rémission des signes cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnels, conformes à la littérature [102]. La résolution des signes cliniques et radiologiques était la plus rapide (3 mois), puis les signes biologiques (IgE totales à 3,4 mois et hyper-éosinophilie à 4,3 mois) et enfin fonctionnels (7,8 mois). Cette évolution renforce l'idée du suivi clinique, biologique (IgE totales) et radiologique recommandé par les *guidelines* [51] toutes les 8 semaines.

III- LIMITES

Nous présentons les résultats préliminaires de l'étude « TARC » qui portera sur le suivi de 30 patients pendant 2 ans. Une fois terminée, l'étude permettra une analyse statistique plus complète couplée à l'étude de nouveaux marqueurs (dosage de la chimiokine TARC, étude de l'activation lymphocytaire). Un certain nombre d'analyses ne retrouvent aucune différence entre les groupes étudiés. Ces résultats ne peuvent être pris pour définitifs, au vu du manque de puissance de notre étude.

Les patients ont été vus selon le calendrier prédéfini, mais un certain nombre d'examens (surtout NO exhalé et expectoration induite) n'ont pu être réalisés. Ceci est lié en partie à des contraintes techniques (impossibilité de réaliser l'expectoration induite au CH du Mans, rupture de consommables pour l'appareil du NO exhalé) et logistique (contrainte de personnel). Il nous semble que

l'expectoration induite chez les patients ABPA est moins aisément réalisable chez les patients ABPA que chez les asthmatiques (difficulté d'expectorer).

Du fait d'une cohorte de faible effectif (liée à la rareté de l'ABPA), de données manquantes, les analyses statistiques sont peu puissantes. Ces difficultés expliquent le peu d'études prospectives dans la littérature sur l'ABPA.

IV- OUVERTURES ET ENJEUX

Cette étude donne un aperçu des futurs résultats de l'étude N°2012-A00127-36, intitulée « Intérêt du marqueur sérique TARC pour le suivi de patients avec Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique, hors mucoviscidose » qui devrait se terminer courant de l'été 2016. Ce travail nous a permis de recueillir les données préliminaires des 27 premiers patients sur 30 prévus (dernières inclusions en cours). Les données épidémiologiques, l'histoire de l'ABPA et l'évaluation à l'état stable sont complètes pour ces patients. Concernant le suivi et les exacerbations potentielles, les données sont moins informatives puisque le suivi moyen des patients est de 9 mois et 4 jours (vs 24 mois dans le protocole complet). La fréquence attendue était de 8 exacerbations [134] pour notre durée de suivi, ce qui est concordant avec les 10 exacerbations observées.

Cette étude a permis d'évaluer un score multi-paramétrique d'exacerbation en intégrant l'ensemble des arguments cliniques, biologiques, fonctionnels, et radiologiques. Les signes considérés les plus spécifiques sont l'expectoration de moules bronchiques, l'apparition d'atélectasie, d'infiltrat, d'HAM ou de bronchiolite, le doublement des éosinophiles, l'élévation > 50% des IgE totales et l'élévation du NO exhalé >50%. Ce score nous semble plus performant (2 exacerbations supplémentaires diagnostiquées), et permet une détection plus précoce des exacerbations que les recommandations actuelles [51]. Une étude multi-centrique serait nécessaire pour le valider.

Les premiers résultats sont peu en faveur du suivi en routine de l'expectoration induite, du fait de sa faisabilité, du délai d'analyse et de l'absence de corrélation retrouvée sur nos premières données. Ceci reste sous réserve de

données encore insuffisantes dans le suivi des patients de notre étude. Les résultats complets de l'étude diront s'il faut poursuivre l'étude de ce marqueur dans l'ABPA.

Au vu de la difficulté de définir l'état stable et les exacerbations, il nous semblerait plus pertinent de définir un état basal non pas sur une visite donnée, mais sur les meilleures valeurs obtenues au cours de la dernière rémission (« nadir » de référence). En effet, les paramètres cliniques (ACQ, score de dyspnée), biologiques (IgE totales, éosinophilie, éventuellement sérologie IgG en ELISA, précipitines et activité catalasique), fonctionnels (VEMS, CVF et NO exhalé) évoluent en marche d'escalier sans nécessaire retour à l'état basal.

Nous proposons un arbre diagnostique (figure 40) afin de guider le clinicien selon les signes d'appel, qui nous semble plus pragmatique qu'un score. Il précise la conduite à tenir selon les situations rencontrées, et met en avant les signes les plus spécifiques sus-décrits.

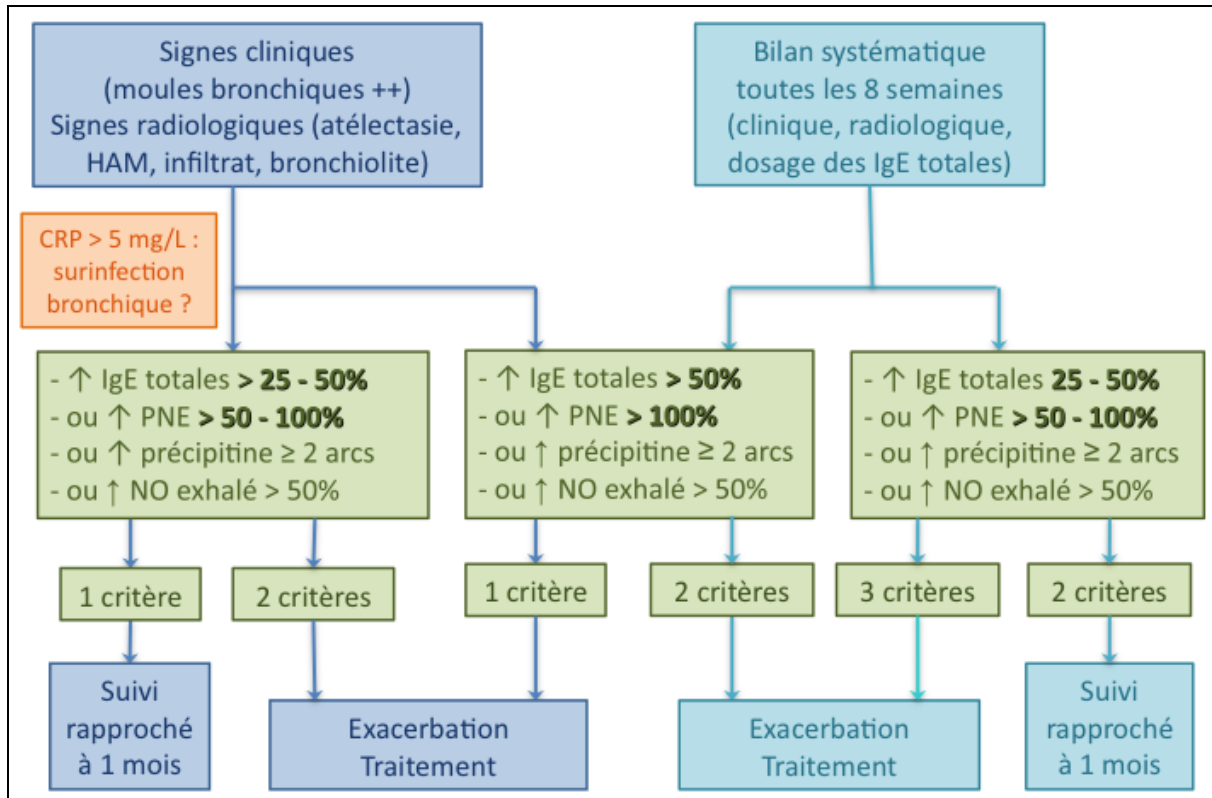


Figure 40 : Arbre diagnostique proposé pour le diagnostic d'exacerbation d'ABPA

CONCLUSION

Cette étude est une des rares à s'intéresser au suivi longitudinal prospectif d'une cohorte de patients ABPA connus, sur l'ensemble des paramètres cliniques, biologiques, fonctionnels et radiologiques. Malgré nos limites, nous retenons les points forts suivants.

Les données épidémiologiques retrouvent un âge plus élevé et une proportion supérieure de patients non asthmatiques, hors mucoviscidose, que celles disponibles sur les cohortes de la littérature. Des spécificités environnementales et/ou génétiques pourraient être en cause.

D'après ces résultats, le seuil d'IgE totales au diagnostic recommandé par les dernières *guidelines* [51] nous semble trop élevé pour un diagnostic et une prise en charge précoce de l'ABPA. À l'état stable, nous observons un handicap respiratoire relativement faible, selon le score de dyspnée, et l'évaluation par l'ACQ. Lors d'une exacerbation, l'augmentation >50% des IgE totales paraît spécifique étant données les variations moyennes à l'état stable décrites (30%).

L'expectoration induite semble moins intéressante chez nos patients que dans la prise en charge de l'asthme.

Notre score multi-paramétrique intégrant des données cliniques, radiologiques, biologiques, et fonctionnelles semble intéressant dans le diagnostic plus rapide et plus sensible des exacerbations. L'objectif est un traitement précoce pour diminuer les conséquences fonctionnelles et structurelles (aggravation des DDB, séquelles fibrosantes). Notre analyse est en faveur de l'intégration du NO exhalé dans ce score. Les paramètres les plus spécifiques sont l'expectoration de moules bronchiques, les signes radiographiques aigus, l'hyper-éosinophilie, l'élévation > 50% des IgE totales et l'élévation du NO exhalé. L'élévation du NO exhalé et de l'hyper-éosinophilie semblerait plus précoce que les autres paramètres. L'évaluation de ces variations doit être mesurée par rapport aux taux les plus bas (nadir) observés lors du traitement de la précédente exacerbation.

Nous proposons un arbre diagnostique, qui nous semble plus pragmatique dans la démarche habituelle du clinicien qu'un score, souvent plus fastidieux à appliquer. Au cours du suivi, un des diagnostics différentiels majeurs est la surinfection bronchique.

Nous rappelons l'importance de l'éducation du patient pour qu'il connaisse sa pathologie, son évolution, le risque environnemental (prévention), les signes cliniques d'appel d'une exacerbation, la nécessité de bilans rapprochés (toutes les 8 à 12 semaines). Il doit savoir consulter plus rapidement que prévu en cas de symptomatologie évocatrice. Par ailleurs, les traitements et leurs effets secondaires doivent lui être expliqués.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ader F, Nseir S, Guery B, Tillie-Leblond I. [Acute invasive pulmonary aspergillosis in chronic lung disease--a review]. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 6S11–16S20.
2. Knutsen AP. Immunopathology and immunogenetics of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy* 2011; 2011: 785983.
3. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006; 130: 442–448.
4. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J. Radiol.* 2012; 4: 141–150.
5. Salez F, Bricchet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665–1668.
6. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, 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.
7. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317–333.
8. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 310–350.
9. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* 2014; 23: 8–29.
10. Segal BH. Aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1870–1884.
11. Rapaka RR, Kolls JK. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: current understanding and future directions. *Med. Mycol.* 2009; 47 Suppl 1: S331–337.
12. Murphy KM. *Janeway's Immunobiology*, 8th Edition. 8th ed. Garland Science; 2012.
13. Dubey LK, Moeller JB, Schlosser A, Sorensen GL, Holmskov U. Induction of innate immunity by *Aspergillus fumigatus* cell wall polysaccharides is enhanced by the composite presentation of chitin and beta-glucan. *Immunobiology* 2014; 219: 179–188.
14. Sun W-K, Lu X, Li X, Sun Q-Y, Su X, Song Y, Sun H-M, Shi Y. Dectin-1 is inducible and plays a crucial role in *Aspergillus*-induced innate immune

- responses in human bronchial epithelial cells. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2012; 31: 2755–2764.
15. 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.
 16. Germaud P, Gaudet C, Chandenier J. *Aspergilloses en pneumologie*. Pfizer; 2014.
 17. Philippe B, Germaud P. [Aspergillus in the immunocompetent patient. Towards a new classification?]. *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22: 711–714.
 18. 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, 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. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2003; 37 Suppl 3: S225–264.
 19. Germaud P, Renaudin K, Danner I, Morin O, De Lajarte AY. [Bronchopulmonary aspergillosis: new developments]. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18: 257–266.
 20. Conférence de consensus. Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation). ANAES; 2000.
 21. Germaud P, Boutoille D, Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus). *EMC - Pneumol.* 2010; 7: 1–26.
 22. Marcq M, Germaud P, Cellerin L, Sagan C, Chailleux E. [Complex respiratory aspergillosis: diagnostic and therapeutic difficulties]. *Rev. Mal. Respir.* 2004; 21: 1162–1166.
 23. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008; 46: 1813–1821.
 24. Serrano, Percodani. *Formes cliniques des mycoses sinusiennes: classification, nosologie*. Cahier ORL; 1995.
 25. Mir E, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Prim. Care Respir. J. J. Gen. Pract. Airw. Group* 2012; 21: 111–114.

26. Agbetile J, Fairs A, Desai D, Hargadon B, Bourne M, Mutalithas K, Edwards R, Morley JP, Monteiro WR, Kulkarni NS, Green RH, Pavord ID, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pashley CH. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 42: 782–791.
27. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13: 936–944.
28. Maurya V, Gugrani 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.
29. 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.
30. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D, Chakrabarti A. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses* 2010; 53: 138–143.
31. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, Miles J, Morris J, Niven RM. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 11–18.
32. Aspergillose Broncho- Pulmonaire Allergique. *GERM“O”P Références pratiques actuelles.* 2002; .
33. Basich JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, Fink JN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 98–102.
34. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, 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.
35. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 355–360.
36. Agarwal R, Srinivas R, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses* 2008; 51: 83–85.
37. Liu X, Sun Y, Jin J, Li R, Liu Y. [Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of 3 cases].

Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 2013; 36: 741–745.

38. Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med. Mycol.* 2010; 48: 988–994.
39. Allard JB, Poynter ME, Marr KA, Cohn L, Rincon M, Whittaker LA. Aspergillus fumigatus generates an enhanced Th2-biased immune response in mice with defective cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 2006; 177: 5186–5194.
40. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur. Respir. J.* 2000; 16: 464–471.
41. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, Slavin RG, Bellone CJ. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 723–729.
42. Chauhan B, Knutsen A p, Hutcheson PS, Slavin RG, Bellone CJ. T cell subsets, epitope mapping, and HLA-restriction in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2324–2331.
43. Chauhan B, 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. Baltim. Md 1950* 1997; 159: 4072–4076.
44. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1001–1007.
45. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–826.
46. Agarwal R, Gupta D. Severe asthma and fungi: current evidence. *Med. Mycol.* 2011; 49 Suppl 1: S150–157.
47. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 924–928.
48. Svirshchevskaya EV, Kurup VP. Immunotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and experimental approach. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* 2003; 8: s92–101.
49. Lloyd C. Chemokines in allergic lung inflammation. *Immunology* 2002; 105: 144–154.

50. Garcia G, Humbert M, Capel F, Rimaniol AC, Escourrou P, Emilie D, Godot V. Chemokine receptor expression on allergen-specific T cells in asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2007; 62: 170–177.
51. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW, ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 43: 850–873.
52. Tonnel A-B, Tillie-Leblond I. [Refractory asthma: diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 2008; 37: 161–166.
53. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 237–244.
54. Agarwal R, Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: epidemiological, clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol.* 2013; 8: 1463–1474.
55. Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004–1013.
56. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Varma N, Garg M, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Infect. Public Health* 2011; 4: 235–243.
57. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 405–414.
58. Greenberger PA. Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* 2003; 8: s119–127.
59. Pauli G, Scheinmann P, Tunon De Lara J-M, Demoly P, Tonnel A-B. [When and how to make an allergology investigation?]. *Rev. Mal. Respir.* 2007; 24: 7S15–26.
60. Patterson R, Roberts M. IgE and IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* in sera of patients with bronchopulmonary allergic aspergillosis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1974; 46: 150–160.
61. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 685–692.
62. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int. Immunol.* 1998; 10: 1211–1216.

63. Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss-Etschmann S, Griesse M. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1370–1376.
64. Fricker-Hidalgo H, Coltey B, Llerena C, Renversez J-C, Grillot R, Pin I, Pelloux H, Pinel C. Recombinant allergens combined with biological markers in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients. *Clin. Vaccine Immunol. CVI* 2010; 17: 1330–1336.
65. Persat F. [Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow]. *J. Mycol. Médicale* 2012; 22: 72–82.
66. Schønheyder H, Jensen T, Laessøe IH, Høiby N, Koch C. Serum antibodies to *Aspergillus fumigatus* catalase in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 1988; 7: 40–44.
67. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 442.
68. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009; 29: 517–535.
69. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.
70. Société d'Allergologie et d'Immunologie de l'Ouest (SAICO). Angers; Mai, 2014.
71. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir. Med.* 1997; 91: 213–219.
72. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2011; 2011: 843763.
73. 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.
74. 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.
75. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Bal A, Das A. Case report: A rare cause of miliary nodules -- allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br. J. Radiol.* 2009; 82: e151–154.
76. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 165: 261–267.

77. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–788.
78. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J. Pediatr.* 2004; 145: 32–38.
79. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C, Brasch RC, Herold CJ. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213: 537–544.
80. De Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, Tiddens HAWM. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 93–97.
81. Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zompatori M, Krestin GP. Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190: 1475–1480.
82. Restrepo M, Elborn JS. Bronchiectasis severity: time to score. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 508–509.
83. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 576–585.
84. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233–247.
85. 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.
86. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
87. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SAA, Bleecker E, Busse W, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Israel E, Jarjour N, Moore W, Peters S, Teague G, Gaston B, Erzurum SC, National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 1033–1041.
88. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in

- assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
89. Pérez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balóira A, Vázquez Caruncho M, Boquete M. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1221–1227.
 90. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163–2173.
 91. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Clark MP, Dweik RA, Fitzpatrick AM, Gaston B, Hew M, Hussain I, Jarjour NN, Israel E, Levy BD, Murphy JR, Peters SP, Teague WG, Meyers DA, Busse WW, Wenzel SE, National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 405–413.
 92. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, Arshad SH, Roberts G. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010; 65: 258–262.
 93. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2014.
 94. Boniface S, Donati Y, Romanet-Manent S, Lorec A-M, Dupuy P, Mamessier E, Badier M, EL Biaze M, Koscher V, Vervloet D, Magnan A. [Induced sputum as a new approach of the assessment of inflammation in asthma]. *Rev. Mal. Respir.* 2002; 19: 747–759.
 95. SPLF. Comment définir le contrôle de l'asthme et sur quels critères l'évaluer? *Recomm. Pour Suivi Méd. Patients Adultes Adolesc.* 2005; .
 96. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721.
 97. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 286–291.
 98. Germaud P, Pipet A. [Perspectives on allergic bronchopulmonary aspergillosis]. *Rev. Mal. Respir.* 2007; 24: 659–661.
 99. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003; 124: 890–892.
 100. Kumar R, Goel N. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinico-serological correlation with radiologic profile. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma* 2013; 50: 759–763.

101. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One* 2010; 5: e15346.
102. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Saikia B, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2010; 104: 204–210.
103. Abdool-Gaffar MS, Ambaram A, Ainslie GM, Bolliger CT, Feldman C, Geffen L, Irusen EM, Joubert J, Lalloo UG, Mabaso TT, Nyamande K, O'Brien J, Otto W, Raine R, Richards G, Smith C, Stickells D, Venter A, Visser S, Wong M, COPD Working Group. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease--2011 update. *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneeskde.* 2011; 101: 63–73.
104. Tan WM, Kandiah DA, Tan SB. Hyperimmunoglobulin E syndrome (job syndrome) discovered in a patient following corrective spine surgery: case report and review of the literature. *Spine* 2006; 31: E471–474.
105. Roufousse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 39–44.
106. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27: 142–147.
107. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 787–798.
108. Baydarian M, Walter RN. Bronchiectasis: introduction, etiology, and clinical features. *Dis.--Mon. DM* 2008; 54: 516–526.
109. Germaud P, Pipet A. [Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new therapeutic options]. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 784–785.
110. Seaton A, Seaton RA, Wightman AJ. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen-year follow-up. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* 1994; 87: 529–537.
111. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 2011; 50: 855–860.
112. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik J-A, Wingard JR, Patterson TF, Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008; 46: 327–360.

113. Howard SJ, Pasqualotto AC, Denning DW. Azole resistance in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* bronchitis. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 16: 683–688.
114. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir. Med.* 2004; 98: 915–923.
115. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, Platts-Mills TA, DeGraff AC Jr. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 756–762.
116. Wark PA, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concepts of pathogenesis and treatment. *Respirol. Carlton Vic* 2001; 6: 1–7.
117. Pasqualotto AC, Powell G, Niven R, Denning DW. The effects of antifungal therapy on severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirol. Carlton Vic* 2009; 14: 1121–1127.
118. Mulliez P, Croxo C, Saint-Georges F-R. [Rebound after ABPA treatment with voriconazole]. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 786–787.
119. Bandrés Gimeno R, Muñoz Martínez MJ. [Prolonged therapeutic response to voriconazole in a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis]. *Arch. Bronconeumol.* 2007; 43: 49–51.
120. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 598–603.
121. Sehgal IS, Agarwal R. Role of inhaled amphotericin in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Postgrad. Med.* 2014; 60: 41–45.
122. Casciaro R, Naselli A, Cresta F, Ros M, Castagnola E, Minicucci L. Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: case report and review of literature. *J. Chemother. Florence Italy* 2014; 1973947814Y0000000194.
123. 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.
124. Van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007; 62: 276–277.
125. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, Grignet J-P, Prudhomme A, Dusser D, Wallaert B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011; 66: 1254–1256.

126. Quintás Vázquez LM, Ortiz Piquer M, Pérez de Llano LA. [Effective anti-immunoglobulin-E antibody treatment of a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis]. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45: 207.
127. Thomas MF. Life-threatening allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with methylprednisolone and anti-IgE monoclonal antibody. *J. R. Soc. Med.* 2009; 102 Suppl 1: 49–53.
128. Lin RY, Sethi S, Bhargava GA. Measured immunoglobulin E in allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma* 2010; 47: 942–945.
129. Shi Z-L, Peng H, Hu X-W, Hu J-G. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: A meta-analysis and systematic review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; .
130. Jouneau S, Desrues B. [Long-term macrolide treatment in adult chronic bronchial diseases: Benefits and limits]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 2014; 43: 510–519.
131. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 1–100.
132. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax* 2006; 61: 744–746.
133. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
134. Pipet A. Evaluation à 5 ou 10 ans de patients porteurs d'ABPA : impact de l'itraconazole. [Nantes]: Médecine; 2006.
135. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 129–134.
136. Delhaes L, Frealle E, Pinel C. Serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: State of the art and further challenges. *Med. Mycol.* 2010; 48 Suppl 1: S77–87.

ANNEXES

Annexe 1 : Score ACQ

Question	Réponse et Score			
1. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous réveillé(s) pendant la nuit à cause de votre asthme ?	Jamais	0	Souvent	4
	Presque jamais	1	Très souvent	5
	Quelques fois	2	Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme	6
	Plusieurs fois	3		
2. En général, au cours des 7 deniers jours, comment étaient vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?	Aucun symptômes	0	Symptômes sérieux	4
	Symptômes très légers	1	Symptômes graves	5
	Symptômes légers	2	Symptômes très graves	6
	Symptômes modérés	3		
3. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti limité dans vos activités à cause de votre asthme ?	Aucun symptômes	0	Symptômes sérieux	4
	Symptômes très légers	1	Symptômes graves	5
	Symptômes légers	2	Symptômes très graves	6
	Symptômes modérés	3		
En général, au cours des 7 deniers jours, vous êtes vous senti essoufflé(e) à cause de votre asthme ?	Pas du tout	0	Beaucoup	4
	Un tout petit peu	1	Vraiment beaucoup	5
	Un peu	2	Extrêmement	6
	Modérément	3		
En général, au cours des 7 derniers jours, combien de fois avez-vous perçus des sifflements dans la poitrine ?	Jamais	0	Souvent	4
	Presque jamais	1	Très souvent	5
	Quelques fois	2	Tout le temps	6
	Plusieurs fois	3		
En moyenne, au cours des 7 derniers jours, combien de bouffées de bronchodilatateur de courte durée d'action avec vous pris par jour ?	Aucune	0	9-12 fois /jour	4
	1-2 fois /jour	1	13-16 fois /jour	5
	3-4 fois /jour	2	Plus de 16 fois /jour	6
	5-8 fois /jour	3		
Evaluation du VEMS sur les explorations fonctionnelles respiratoires (à remplir pas un médecin)	VEMS > 95% théorique	0	VEMS 60-69% théorique	4
	VEMS 90-95% théorique	1	VEMS 50-59% théorique	5
	VEMS 80-89% théorique	2	VEMS <50% théorique	6
	VEMS 70-79% théorique	3		
				Score Total /42

* Asthme instable si score >9/42 (ou 1,5/7)

Annexe 2 : Calendrier de l'étude N°2012-A00127-36

Cs : consultation ; Pléthysmo : pléthysmographie

Visites	V0	V0'	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Mois	-1	X	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Antécédents	X										
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ACQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cs ORL			X								
Biologie : NFS, CRP, IgE totales, IgG Asp, précipitines, catalase	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgE spécifiques Asp			X								
Expecto induite			X	X	X	X	X	X	X	X	X
TDM thoracique			X								X
TDM sinus			X								
Rx thorax	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Spirométrie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pléthysmo + DLCO			X				X				X
NO exhalé			X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECBC			X				X				X
Evènements indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Annexe 3 : Précisions sur les statistiques et les résultats

Les tableaux des données individuelles présentés dans la partie résultats et en annexe sont codés de la même façon. Les variables quantitatives sont présentées selon les modalités habituelles. Concernant les variables binaires, un code a été adopté : la positivité de la variable chez le patient est représenté par le chiffre « 1 » et la négativité par le chiffre « 0 ».

Annexe 4 : Épidémiologie et antécédents

PA : paquet-année ; DA : dermatite atopique ; RhSinChr : Rhino-sinusite chronique ; PNS : polypose naso-sinusienne ; Chir : ATCD de chirurgie ORL ; at cœur : ATCD cardiaque ; Ter resp : Terrain respiratoire ; PECl : poumon éosinophile chronique idiopathique

Patient	DÉMOGRAPHIE						ANTÉCÉDENTS												
	Femme	Âge	Tabac	Actif	PA	Atopie	DA	RhConj	ORL	PNS	Asp	RhSinChr	Chir	at cœur	Ter Resp	Asthme	BPCO	DDB	PECl
101	1	53	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
102	1	48	0	NA	NA	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
103	1	77	0	NA	NA	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
104	0	55	1	0	10	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
105	1	58	1	0	12	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
106	1	61	0	NA	NA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
107	0	43	0	NA	NA	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
108	1	56	0	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
109	0	43	0	NA	NA	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
110	1	60	0	NA	NA	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
111	1	52	0	NA	NA	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
112	1	53	1	0	0,5	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
113	1	68	0	NA	NA	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
114	0	57	1	0	10	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
115	0	72	1	0	25	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
116	1	43	0	NA	NA	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
117	0	52	1	1	12	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
118	1	74	0	NA	NA	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0
119	0	39	1	1	5	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
120	1	60	0	NA	NA	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
121	1	61	0	NA	NA	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
122	1	68	1	0	10	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
123	0	66	1	0	80	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
124	0	64	1	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
125	1	53	1	1	40	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
126	1	46	0	NA	NA	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0
301	1	50	0	NA	NA	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
302	0	63	0	NA	NA	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
303	1	67	0	NA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
304	1	65	1	0	13	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0

Annexe 5 : Maladie ABPA au diagnostic

Diag : diagnostic ; M : mois ; A : année ; Nbre exa : nombre d'exacerbations antérieures ; CTC : corticoïdes ; Itra : itraconazole ; Vori : voriconazole ; val : valeurs ; précipit : précipitines ; IgG O/N : sérologie positive (1) ou non (0) ; HE : éosinophilie

Patient	MALADIE ABPA										CRITÈRES AU DIAGNOSTIC										Classification diagnostic
	diag	Délai M	Durée A	Nbre exa	CTC	Itra	Vori	IgE T	HSI	HSI val	DBp	Infiltr	HAM RT	autre	Précipit	IgG O/N	Catalase	HE	NO		
101	déc-99	8	8,5	4	1	4	0	554	1	NC	1	1	0	0	5	1	80	1	870	10,4	
102	mars-99	36	9	3	3	3	0	4000	1	NC	1	0	0	0	3	1	320	1	756	27	
103	août-99	11	10	3	0	3	0	225	1	NC	0	1	0	0	3	1	80	1	520	0	
104	sept-05	4	3	1	0	1	0	3003	1	40,2	1	0	1	0	1	NC	NC	1	380	12,9	
105	sept-98	1	10	1	1	1	0	1058	1	11,5	0	1	0	0	6	1	320	1	2400	0	
106	déc-93	0	14	5	3	5	0	740	1	14,8	1	0	0	0	1	0	0	NC	734	0	
107	avr-08	8	0,5	1	1	1	1	945	1	24,6	0	1	1	1	1	NC	NC	1	1100	0	
108	1995	0	17	13	6	12	0	1871	1	NC	0	1	0	0	1	NC	NC	NC	NC	NC	
109	janv-07	36	3,5	2	1	2	0	413	1	11,6	1	1	1	0	3	1	76	NC	1320	0	
110	janv-02	14	8	4	0	1	0	506	1	NC	1	0	0	0	4	1	320	1	1000	26	
111	mai-03	1	5,5	4	4	1	0	725	1	5,05	0	1	0	0	2	1	80	1	836	10,2	
112	déc-99	8	9	5	1	5	0	554	1	NC	1	1	0	0	5	1	80	1	870	13,7	
113	août-05	7	3	1	1	1	0	1106	1	34	0	1	0	0	5	1	NC	1	380	5,8	
114	juin-00	54	8	1	0	1	0	217	1	1	1	0	0	0	7	1	160	1	NC	0	
115	1992	36	20	12	11	11	0	8160	1	1	1	0	0	0	0	1	1280	1	1476	0	
116	mai-08	12	1,5	1	0	1	0	2929	1	98,2	1	0	0	0	2	1	43	1	280	7,2	
117	oct-07	3	2	1	1	1	0	5000	1	63,4	1	1	0	1	2	NC	NC	1	950	5,9	
118	sept-08	90	0,5	1	0	1	0	5000	1	73,2	1	0	1	0	2	1	270	1	190	0	
119	août-07	0	2,5	2	0	1	0	4997	1	39,5	0	0	0	1	3	NC	NC	1	1380	8,2	
120	janv-02	14	9,5	5	1	1	0	506	1	NC	1	0	0	0	4	1	320	NC	1000	26	
121	déc-08	12	0,58	1	1	1	0	4000	1	4,74	1	0	1	0	0	1	96	0	620	103,4	
122	mai-04	0	5,5	3	3		0	1217	1	55	0	1	0	0	0	1	NC	NC	632	0	
123	août-07	2	2,5	1	0	1	1	518	1	5,92	0	0	1	1	5	1	290	1	5000	6,4	
124	sept-09	7	0,5	1	1	0	0	970	1	25	1	0	1	0	2	1	57	NC	1834	0	
125	fev 2012	103	2	2	0	2	0	743	1	19,5	1	0	0	0	4	1	80	1	1157	0	
126	dec 2011	47	2,5	2	2	3	0	2954	1	26,7	1	0	0	0	5	1	60	1	9994	0	
301	juil-09	3	3,5	3	3	1	0	1910	1	12,4	0	1	1	0	1	1	NC	NC	1800	NC	
302	2010	NC	3	1	NC	NC	NC	NC	1	NC	0	1	0	0	1	NC	NC	NC	NC	NC	
303	2012	48	1	1	1	1	0	NC	1	NC	0	1	0	0	1	NC	NC	NC	NC	NC	
304	2000	NC	13	2	NC	NC	NC	NC	1	NC	0	1	0	0	1	NC	NC	NC	NC	NC	

Annexe 6 : EFR au diagnostic

Class° diag : classification au diagnostic

Patient	Class°diag	EFR AU DIAGNOSTIC									
		VEMS (L)	VEMS (%)	Tiffeneau	CVF (L)	CVF (%)	CPT (L)	CPT (%)	DLCO		
101	ABPA-B	1,37	52	50	2,75	87	4,6	95	72		
102	ABPA-B	2,37	72	80	2,98	77	5,34	95	77		
103	ABPA-S	1,46	67	61	2,39	88	4,77	95	NC		
104	ABPA-HAM	2,11	57,6	49,1	4,04	88,6	7,18	100,5	NC		
105	ABPA-S	2,02	80,2	93,9	2,15	73	NC	NC	NC		
106	ABPA-HAM	2,51	88	78	3,21	94	5,08	96	90		
107	ABPA-HAM	4,66	116	76,32	6,1	124,3	8,02	109,9	92,8		
108	ABPA-S	2,5	109,65	69	3,63	134,44	6,49	138,1	NC		
109	ABPA-HAM	4,37	109,3	82,28	5,32	108,3	6,9	94,5	85,2		
110	ABPA-B	2,04	83,2	65,33	3,12	108,2	5,31	108,4	NC		
111	ABPA-S	1,65	68,1	72,69	2,15	75,7	4,32	94,6	75,6		
112	ABPA-B	1,37	52	50	2,75	87	4,6	95	72		
113	ABPA-S	1,37	65,2	65,03	2,07	82,7	4,43	92,8	NC		
114	ABPA-B	1,41	42	41	3,44	80	8,37	130	78		
115	ABPA-HAM	1,56	54	51	3,08	85	5,1	91	87		
116	ABPA-B	2,26	81,9	75,92	2,77	86,3	5,68	114,4	79		
117	ABPA-B	1,98	62,7	60	3,2	82,6	6,39	104,7	87,9		
118	ABPA-HAM	0,91	54,8	64,56	1,36	66,8	3,97	90,8	NC		
119	ABPA-S	1,45	38,8	51,35	2,75	61,2	5,02	77,3	58,4		
120	ABPA-B	2,04	83,2	65,33	3,12	108,2	5,31	108,4	NC		
121	ABPA-HAM	2,21	103,2	79,32	2,79	109,3	4,51	97,3	NC		
122	ABPA-S	1,74	70,7	66,6	2,5	85,8	6,12	115,4	70		
123	ABPA-HAM	2,15	79	NC	NC	NC	5,31	89	NC		
124	ABPA-HAM	3,63	103	73,1	4,96	109,4	7,38	97,9	NC		
125	ABPA-B	1,97	84,7	63,93	2,95	107,7	5,62	122,9	NC		
126	ABPA-B	2,29	83,7	105,4	3,12	97,9	5,69	114,5	NC		
301	ABPA-HAM	3,25	133	NC	NC	NC	NC	150	84		
302	ABPA-B	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC		
303	ABPA-B	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC		
304	ABPA-B	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC		

Annexe 7 : Examen clinique et ORL à l'état stable

DT : douleur thoracique ; T°C : fièvre ; Infl° : inflammation ; PNS : polypose naso-sinusienne ; Asp : aspergillome ; Combl : comblement sinusien

Patient	CLINIQUE						EX ORL						TDM SINUS					
	ACQ	SpO2	Poids	BMI	DT	Expecto	Sibilant	sadoul	AEG	T°C	Moules	Rhinorrhée	Collection	Infl°	PNS	Asp	Combl	Autres
101	22	95%	73	30	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
102	2	99%	69	23,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
103	10	95%	66	24,5	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	2	99%	59	18,6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
105	6	98%	41	15,6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
106	3	98%	66	23,4	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0
107	0	97%	75	22,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	7	97%	70	21,6	0	0	0	0	0	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	0	0
109	0	98%	71	21,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
110	2	97%	57	22,3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
111	12	99%	68	27,6	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	22	95%	73	30	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
113	11	96%	72	28,1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
114	27	96%	68	24,2	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
115	14	93%	63	24,2	0	0	0	2	0	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	1	0
116	22	100%	55	20,7	0	0	0	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	10	98%	75	27,5	0	1	0	1	0	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	1	0
118	10	98%	60	25,3	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
119	27	99%	57	19,7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	2	98%	56	21,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
121	9	98%	85	30,5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
122	4	99%	56	19,8	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
123	7	95%	79	30,5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
124	0	97%	92	27,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
125	11	99%	50	20,3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	NC	99%	62	23,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
301	0	98%	63	25,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
302	5	NC	NC	NC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
303	1	98%	57	22,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
304	NC	97%	67	25,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

Annexe 8 : Biologie et EFR à l'état stable

Tiff LIN : Tiffeneau limite inférieure de la norme (calculé selon recommandations [131] ; MP : macrophages ;LY : lymphocytes ; B2 : $\beta 2$ mimétiques ; CTCi : corticoïdes inhalés ; Itra : itraconazole ; CTCpo : corticoïdes per os.

Patient	BIOLOGIE STABLE										EFR STABLE							EXPECTO STABLE					TTT ASTHME ET ABPA					
	GB	Hb	Plaqui	CRP	HE	IgE T	IgE S	IgG Arc	Catalase	VEMS	VEMS%	Tiff (%)	Tiff LIN	CVF	CVF %	CPT	CPT %	DICO	FeNO	MP	LY	PNE	PNN	B2	CTCi	Spor	CTCpo	VFEND
101	8,02	15,2	270	4	420	666		240	1	0,9	43,3	47,1	68,33	1,91	77,3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0	0
102	5,41	14,6	251	4	180	256	11,1	40	1	0	2,62	85,62	75,94	69,28	3,45	97,3	5,75	102,1	66,9	66	57%	2%	0%	41%	0	0	0	0
103	7,6	12,1	181	4	400	559	14,9	90	1	1,61	82,56	67,93	63,77	2,53	106,8	5,35	106,3	67,8	10,1	24%	0%	45%	31%	0	1	0	0	0
104	7,75	15,3	330	4	270	656	12,9	29	1	3,01	84,3	63,24	65,51	4,76	106,2	6,66	93,3	68,6	35,5	17%	81%	2%	0%	1	1	0	0	0
105	6,87	15,6	250	4	490	328	3,97	30	2	1,8	76,6	84,62	67,38	2,31	83,1	5,1	104,1	71,2	52	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0	0
106	8,83	14,7	235	4	190	976	34,9	90	1	2,19	87,25	78,78	66,81	2,79	93,94	5,37	101,4	80,44	17	48%	0%	38%	14%	0	0	1	0	0
107	7,15	15,6	208	4	320	84	6,08	29	1	4,66	116,5	76,4	70,23	6,1	124,2	NC	NC	NC	56	14%	0%	0%	86%	0	0	0	0	1
108	10,3	14,3	288	4	540	1247	NC	30	0	2,64	115,79	69,47	67,76	3,8	140,7	NC	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	1	1	1	0	0
109	6,6	14,4	234	4	540	123	NC	30	0	4,51	112,75	79,96	67,67	5,64	114,9	7,11	97,4	81,13	31	28%	6%	6%	60%	0	0	1	0	0
110	6,78	13,7	290	4	300	343	NC	70	0	2,03	88,4	63,45	67	3,02	110,8	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0	0
111	7,81	14,4	254	4	910	1506	32,5	65	4	1,58	68,7	71,56	68,52	2,2	81,2	NC	NC	NC	18,8	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	0
112	8,02	15,2	270	4	420	666	NC	240	1	0,9	43,3	48,8	68,33	1,91	77,3	3,48	82,08	56,7	8,7	18%	0%	11%	71%	1	1	1	1	0
113	5,29	13	313	4	60	51	NC	88	1	1,17	57,9	63,37	65,48	1,92	79,2	4,58	96	71	17,4	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0	0
114	10,6	14,5	358	4	150	166	0,56	98	2	1,5	48,08	46,15	65,15	3,25	83,12	8,49	132,2	62,6	21	2%	0%	0%	98%	0	0	0	0	0
115	7,09	13,7	251	4	420	981	20,2	51	1	1,08	47,8	49,8	62,45	2,31	77	5,34	95,02	51	8	2%	0%	0%	98%	1	1	1	1	0
116	7,7	14,7	178	4	190	971	30	82	1	2,3	83,3	84,87	70,23	3,02	93,9	5,39	108,45	80	7	NA	NA	NA	NA	1	1	1	0	0
117	8,44	14	432	10,8	160	4027	81,5	170	2	2,6	83	69,7	66,05	3,73	97,14	NC	NC	NC	5	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	0
118	7,95	14,9	222	4	190	4922	84,1	0	NC	1,14	69,94	69,9	64,34	1,7	84,58	4,03	88,9	70,6	NC	77%	0%	0%	23%	1	1	1	0	0
119	7,78	5,12	15,7	4	280	934	59,6	30	0	1,86	50	59,05	68,39	3,15	70,6	5,04	77,54	74,82	9	27%	2%	0%	71%	1	1	1	0	0
120	6,78	13,7	290	4	230	201	7,49	29	0	2,12	96,8	70,67	67	3,19	122,2	5,44	114,05	84,25	60	NA	NA	NA	NA	1	1	1	0	0
121	9,9	13,6	247	7	500	1935	NC	29	0	2,17	102,36	80,3	66,81	2,79	110,7	5,48	118,1	88,9	27	10%	1%	2%	87%	1	1	1	0	0
122	8,09	13	353	4	310	965	33,5	29	0	2,23	95,3	70,57	65,48	3,16	113,7	5,7	107,55	91,2	NC	NA	NA	NA	0	0	0	0	0	
123	6,62	14,8	306	4	140	221	4,1	85	1	1,83	72,05	57,48	63,53	3,66	112,6	5,67	97,42	74,16	7	6%	2%	90%	2%	0	0	0	0	0
124	6,89	15,7	204	4	230	259	17,6	29	0	3,48	98,86	74,2	63,89	4,79	105,5	7,29	96,7	102,9	14	54%	0%	4%	42%	0	0	0	1	0
125	6,69	14,3	243	4	80	248	NC	29	1	1,94	85,09	63,93	68,33	3,08	114,5	5,78	126,48	79	13	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
126	5,59	13	374	4	710	1022	NC	292	2	2,49	92,57	75,59	69,66	3,31	105,8	5,22	105,1	84,4	51	NA	NA	NA	NA	1	1	1	0	0
301	7,2	13,8	313	4	70	191	8,93	29	NC	1	3,24	136,71	76,96	68,9	4,21	151,4	6,77	148,14	106,7	46	NA	NA	NA	0	0	0	1	0
302	5,5	15	218		60	1103	NC	NC	NC	3,2	97,87	76,67	64,07	4,2	99,53	8,17	114,43	91,87	14	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	0
303	6,2	13,6	215	4	1240	3861	0,1	29	0	1,72	85,57	58,9	65,67	2,92	121,2	6,26	133,19	89,97	94	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0	0
304	6,2	10,8	226	4	370	136	NC	NC	NC	1,81	81,9	66,53	66,05	2,77	104,9	7,11	143,06	81,92	20	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0	0

Annexe 9 : Classification et TDM à l'état stable

Infiltr : infiltrat ; Class°/C° : classification ; distort : distorsion ; aspergill : aspergillome ; inf péri : infiltrat péribronchique ; combl : comblement endobronchique ; DDBp : DDB proximales ; DDBd : DDB distales ; emphys : emphysème

Patient	RADIO THORAX			STADE / CLASSIFICATION			TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE														
	Infiltr	DDB	Fibrose HAM	autre	Stade	Class° diag	C° actuelle	Aspect	Score	Gravité	Interface	Distort	Piège	Aspergill	Inf péri	Bourgeon	Combl	DDBp	DDBd	Emphys	Autre
101	0	1	0	0	0	5a	ABPA-B	ABPA-B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	0	1	0	0	0	4	ABPA-B	ABPA-B	V	10	S	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
103	0	0	0	0	0	4	ABPA-S	ABPA-B	C	3	L	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
104	0	1	0	0	0	4	ABPA-HAM	ABPA-B	C	2	L	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0
105	0	1	1	0	0	6	ABPA-S	ABPA-CPF	C	6	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
106	0	1	0	0	0	5a	ABPA-HAM	ABPA-B	K	5	M	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0
107	0	1	0	0	0	2	ABPA-HAM	ABPA-B	V	2	L	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
108	1	1	0	1	0	5a	ABPA-S	ABPA-HAM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
109	0	1	0	0	0	3	ABPA-HAM	ABPA-B	V	3	L	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
110	0	1	0	0	0	3	ABPA-B	ABPA-B	C	2	L	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
111	0	0	0	0	0	4	ABPA-S	ABPA-S	NA	0	L	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
112	0	1	0	0	0	5a	ABPA-B	ABPA-B	V	11	S	1	0	NA	0	0	0	1	1	1	0
113	0	1	0	0	0	2	ABPA-S	ABPA-B	C	4	L	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0
114	0	1	0	0	0	4	ABPA-B	ABPA-B	C	4	L	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0
115	0	1	0	0	0	5a	ABPA-HAM	ABPA-HAM	V	12	S	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0
116	0	0	0	0	0	2	ABPA-B	ABPA-B	C	1	L	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
117	0	1	0	0	0	6	ABPA-B	ABPA-CPF	V	4	L	1	1	NA	0	1	0	1	1	1	0
118	0	1	0	0	0	2	ABPA-HAM	ABPA-B	K	14	S	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0
119	0	0	0	0	1	4	ABPA-S	ABPA-B	V	6	M	0	0	NA	0	0	0	1	1	0	1
120	0	0	0	0	0	5a	ABPA-B	ABPA-B	C	6	M	0	0	NA	0	0	1	1	1	0	0
121	0	1	0	0	0	2	ABPA-HAM	ABPA-HAM	K	9	M	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
122	0	0	0	1	0	4	ABPA-S	ABPA-B	C	5	M	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
123	0	1	0	0	0	4	ABPA-HAM	ABPA-B	C	1	L	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
124	0	1	0	0	0	2	ABPA-HAM	ABPA-B	C	3	L	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0
125						3	ABPA-B	ABPA-B	C	2	L	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0
126	0	1	0	0	0	5a	ABPA-B	ABPA-HAM	V	10	S	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
301	0	0	0	0	0	5a	ABPA-HAM	ABPA-B	C	1	L	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
302	0	0	0	0	0	2	ABPA-B	ABPA-B	NC	NC	NC	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
303	0	1	0	0	0		ABPA-B	ABPA-B	C	2	L	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
304	0	0	0	0	0		ABPA-B	ABPA-HAM	C	3	L	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0

NOM : DELBOVE

PRENOM : AGATHE

Titre de Thèse : Suivi prospectif d'une cohorte de patients atteints d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique : épidémiologie, description de l'état stable, des exacerbations et intérêt de nouveaux marqueurs

RESUME

INTRODUCTION. L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une maladie inflammatoire complexe rare. **MÉTHODE.** Nous étudions une cohorte prospective multicentrique de patients porteurs d'ABPA. L'objectif était de décrire l'épidémiologie, l'état stable et les exacerbations d'ABPA. **RÉSULTATS.** Ce travail note 55% d'asthme, 15% de BPCO-asthme, 26% de bronchectasies primitives et 4% d'emphysème. Nous confirmons la nécessité de retenir le seuil diagnostique d'IgE totales à 417 kUI/L. Notre score multi-paramétrique et l'arbre diagnostique proposés semblent intéressants pour détecter précocement les exacerbations. **DISCUSSION.** Cette analyse des données préliminaires de l'étude N°2012-A00127-36 est limitée par la durée de suivi incomplète imputant la puissance statistique.

MOTS-CLÉS

ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE (ABPA) - COHORTE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE - ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE - SCORE MULTI-PARAMÉTRIQUE – ARBRE DIAGNOSTIQUE